

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 729**

51 Int. Cl.:

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 215/42 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4706 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2006 E 06840909 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 1891076**

54 Título: **Tetrahydroquinolinas sustituidas**

30 Prioridad:

13.06.2005 DE 102005027170

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.04.2016

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**SCHIEMANN, KAI;
EMDE, ULRICH;
FINSINGER, DIRK;
AMENDT, CHRISTIANE;
HEISS, NINA y
ZENKE, FRANK**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 566 729 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tetrahydroquinolinas sustituidas

La invención tenía por objeto hallar nuevos compuestos con valiosas propiedades, en especial aquellos que se pueden utilizar para preparar medicamentos.

5 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I y a su uso para el tratamiento y la prevención de enfermedades, en las que la inhibición, la regulación y/o la modulación de las proteínas motoras mitóticas, en especial de la proteína motora mitótica Eg5, desempeñan un papel importante, además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

10 En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I que preferentemente inhiben, regulan y/o modulan una o varias proteínas motoras mitóticas, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su uso en el tratamiento de enfermedades y dolencias tales como angiogénesis, cáncer, origen, desarrollo y difusión de tumores, arterioesclerosis, oftalmopatías, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, restenosis, cicatrización o rechazo de trasplantes. En especial, los compuestos según la invención son apropiados para la terapia o la prevención de enfermedades cancerígenas.

15 Durante la mitosis, diversas quinesinas regulan la formación y la dinámica del aparato del huso que es responsable de la orientación y separación correcta y coordinada de los cromosomas. Se observó que una inhibición específica de una proteína motora mitótica –Eg5– lleva a un colapso de las fibras del huso. De ello resulta que los cromosomas ya no pueden ser divididos correctamente en las células hija. Eso conduce a una detención mitótica, pudiendo así ocasionar la muerte de la célula. Se describió una regulación hacia arriba de la proteína motora Eg5, por ejemplo en los tejidos de tumores de mama, pulmón y colon. Como la Eg5 adopta una función específica para la mitosis, principalmente las células que se separan con rapidez y las células que no se diferencian por completo están afectadas por una inhibición de Eg5. Más allá de ello, Eg5 regula exclusivamente el movimiento de los microtúbulos mitóticos (aparato del huso) y no el del citoesqueleto. Esto es decisivo para el perfil de los efectos colaterales de los compuestos según la invención, ya que, por ejemplo las neuropatías como se observaron en el caso de taxol, no aparecen o sólo lo hacen de manera debilitada. Por este motivo, la inhibición de Eg5 por medio de los compuestos según la invención es un concepto terapéutico relevante para el tratamiento de tumores malignos.

20 En general, se pueden tratar todos los tumores sólidos y no sólidos con los compuestos de la fórmula I, tales como, por ejemplo, la leucemia monocítica, el carcinoma de cerebro, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe y de pulmón, entre ellos el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma de pulmón de células pequeñas. Entre otros ejemplos se cuentan carcinoma de próstata, de páncreas y de mama.

25 Sorprendentemente, se halló que los compuestos de acuerdo con la invención producen una inhibición específica de las proteínas motoras mitóticas, en especial la Eg5. Los compuestos según la invención presentan, con preferencia, una ventajosa actividad biológica que puede ser demostrada fácilmente en ensayos como los descritos en la presente. En tales ensayos a base de enzimas, los compuestos según la invención muestran y producen preferentemente un efecto de inhibición que está usualmente documentado por los valores de IC₅₀ en un rango apropiado, con preferencia, en el rango micromolar y, con mayor preferencia, en el rango nanomolar.

30 Como se analiza en la presente, estos efectos del compuesto según la invención son relevantes para diversas enfermedades. Conforme a ello, los compuestos según la invención son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que están afectadas por una inhibición de una o varias proteínas motoras mitóticas, en especial la Eg5.

35 Por lo tanto, son objeto de la presente invención los compuestos según la invención como medicamentos y/o principios activos medicamentosos en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas y el uso de los compuestos según la invención para preparar un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas, así como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o varios compuestos según la invención a un paciente que necesita de una administración de este tipo.

Se puede demostrar que los compuestos según la invención presentan un efecto ventajoso en un modelo de tumor de xenotrasplante.

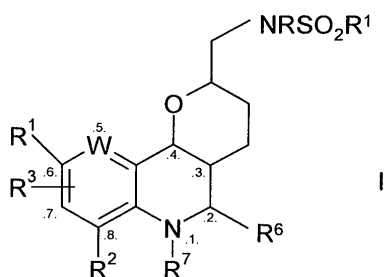
50 El huésped o el paciente puede ser de cualquier especie mamífera, p.ej., primates, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos; etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, que proveen un modelo para el tratamiento de una enfermedad en seres humanos.

La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede ser determinada por medio de pruebas *in vitro*. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención en distintas concentraciones durante un período suficiente para permitir que los ingredientes activos inhiban la proliferación celular o induzcan la muerte celular, de manera usual entre aproximadamente una hora y una semana. Para una prueba *in vitro* se pueden usar células cultivadas de una muestra de biopsia o líneas celulares establecidas. Luego se cuentan las células viables que quedaron después del tratamiento.

La dosis varía según el compuesto específico utilizado, el trastorno específico, el estado del paciente, etc. Normalmente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido blanco, mientras se conserva la viabilidad del paciente. El tratamiento continuará generalmente hasta que se produzca una reducción sustancial, por ejemplo, al menos aproximadamente 50 % de disminución de la carga celular, y se puede continuar con él hasta que ya no se detecten más células indeseables en el organismo.

Síntesis de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



15 en donde

W es CH o N,

R¹, R², R³ son, de modo independiente entre sí, H, A, arilo, heteroarilo, Hal, -(CY)₂-SA, -(CY)₂-SCF₃, -(CY)₂-SCN, -(CY)₂-CF₃, -(CY)₂-OCF₃, R, NR-NR², X(CY)₂XR, X(CY)₂Y, (CY)₂cicloalquilo, (CY)₂CH=CH₂, cicloalquilo, -SCH₃, -SCN, -CF₃, -OCF₃, -OA, (CY)₂-OH, -(CY)₂-CO₂R, -(CY)₂-CN, -(CY)₂-Hal, -(CY)₂-Y, -(CY)₂-NR², (CY)₂-OA, (CY)₂-OCA, -SCF₃, (CY)₂-CONR², -(CY)₂-NHCOA, -(CY)₂-NHSO₂A, SF₅, Si(CH₃)₃, CO-(CY)₂-CH₃, -(CY)₂-N-pirolidona, (CH₂)_nNR²COOR, NR²COOR, NCO, (CH₂)_nCOOR, NCOOR, (CH₂)_nOH, NR(CH₂)_nNR², C(OH)R², NR(CH₂)_nOR, NCO, (CH₂)_narilo, (CH₂)_nheteroarilo, (CH₂)_nR¹, (CH₂)_nX(CH₂)_narilo, (CH₂)_nX(CH₂)_nheteroarilo, (CH₂)_nCONR², XCONR(CH₂)_nNR², N[(CH₂)_nXCOOR]CO(CH₂)_narilo, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_narilo, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nXarilo, N[(CH₂)_nXR]SO₂(CH₂)_narilo, N[(CH₂)_nNR²]CO(CH₂)_narilo, N[(CH₂)_nNR²]CO(CH₂)_nNRarilo, N[(CH₂)_nNR²]SO₂(CH₂)_narilo, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nheteroarilo, N[(CH₂)_nXR]CO(CH₂)_nXheteroarilo, COarilo, SO₂arilo, N[(CH₂)_nXR]SO₂(CH₂)_nheteroarilo, N[(CH₂)_nNR²]CO(CH₂)_nheteroarilo, N[(CH₂)_nNR²]CO(CH₂)_nNRheteroarilo, R¹ y R³ también son juntos -N-C(CF₃)=N-, -N-CR=N-, -N=N=N- y en donde los grupos no adyacentes CY₂ también pueden estar reemplazados por X,

Y es H, A, Hal, OR, E-R¹,

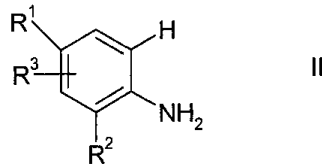
E es -NR¹SO₂-, -SO₂NR¹-, -CONR¹-, -NR¹CO-, -COO-, OOC-, CO, -SO₂-, -X-, NR¹CONR¹-, -OCONR¹-, -NR¹COO-, -CSNR¹-, NR¹CS-, -NR¹CSNR¹-, -SCONR¹-, -NR¹COS-, -OCSNR¹-, NR¹CSO-, SCSNR¹-, -NR¹CSS o un enlace simple,

A es cicloalquilo o alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C, en donde uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por Hal,

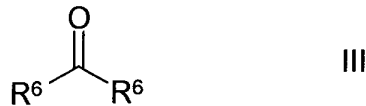
Arilo es fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OH, OA, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂A, -CH₂-COOH o -OCH₂-COOH,

Heteroarilo es heterociclo aromático mono- o bicíclico no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, NO₂, NHA, NA₂, OA, COOA o CN con uno o varios átomos de N, O y/o S,

- Hal es F, Cl, Br o I,
- R es H o A, en caso de radicales geminales R también son juntos $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_4-$ o $-(CH_2)_n-X-(CH_2)_n$,
- X es O, S o NR^1 ,
- 5 R^6 es fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, pirimidilo, furilo o tienilo no sustituido o mono- o polisustituido con Hal, CN, NO_2 , OH, CF_3 , $OCH(CF_3)_2$, $OCOCH_3$ o A,
- R^7 es $(C=O)-R$, $(C=O)-NR^2$, $(C=O)-OR$, H o A,
- y
- n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,
- 10 así como sus solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, así como sus mezclas en todas las proporciones.
- También son objeto de la invención las formas ópticamente activas, los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros, así como los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden aducciones de moléculas de solventes inertes a los compuestos de la fórmula I que se forman por su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcoholatos.
- 15 Se describen compuestos similares, por ejemplo, en Tetrahedron Lett. 1988, 29, 5855–5858, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 217–219, J. Org. Chem. 1997, 62, 4880–4882, J. Org. Chem. 1999, 64, 6462–6467, Chem. Lett. 1995, 423–424, J. Org. Chem. 2000, 65, 5009–5013, Chem. Lett. 2003, 32, 222–223, US 2003149069 A1, pero no se mencionan en relación con tratamientos contra el cáncer y/o no contienen las características esenciales de la invención.
- 20 Lo mismo es aplicable para Xia *et al.* (1998) J Med Chem. 41, 1155-1162, que describen la síntesis y la evaluación biológica de 1,2,3,4-tetrahidro-2-fenil-4-quinolonas 6,7,2',3',4'-sustituidas. La estructura está sustituida en especial en la posición 4 del esqueleto básico de quinolona con un grupo carbonilo. Estos compuestos pueden usarse como agentes antitumorales antimitóticos.
- 25 La expresión “cantidad efectiva” significa la cantidad de un medicamento o un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal o en el ser humano buscada o pretendida, por ejemplo, por un investigador o un médico.
- Más allá de ello, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” es una cantidad que, en una persona u otro mamífero, desencadena por lo menos uno de los siguientes efectos (en comparación con un sujeto que no recibió esta cantidad):
- 30 mejora del tratamiento de curación, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, una sintomatología, un estado patológico, una dolencia, un trastorno o efectos colaterales o también disminución del avance de una enfermedad, una dolencia o un trastorno.
- El nombre “cantidad terapéuticamente efectiva” también comprende las cantidades que son efectivas para elevar o incrementar la función fisiológica normal.
- 35 También es objeto de la invención el uso de mezclas de compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo, en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. En este caso se trata, con preferencia particular, de mezclas de compuestos estereoisoméricos.
- Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque
- 40 se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



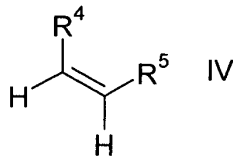
en donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados con anterioridad,
con un compuesto de la fórmula III



5 en donde

R^6 presenta los significados indicados con anterioridad, y

con un compuesto de la fórmula IV, su isómero de enlace doble (isómero E) o sus mezclas



en donde

10 R^4 y R^5 tienen los significados indicados con anterioridad, preferentemente en presencia de un ácido protónico o ácido de Lewis tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, hexafluoroisopropanol, cloruro de bismuto (III), triflato de iterbio (III), triflato de escandio (III) o nitrato de ceramonio (IV),

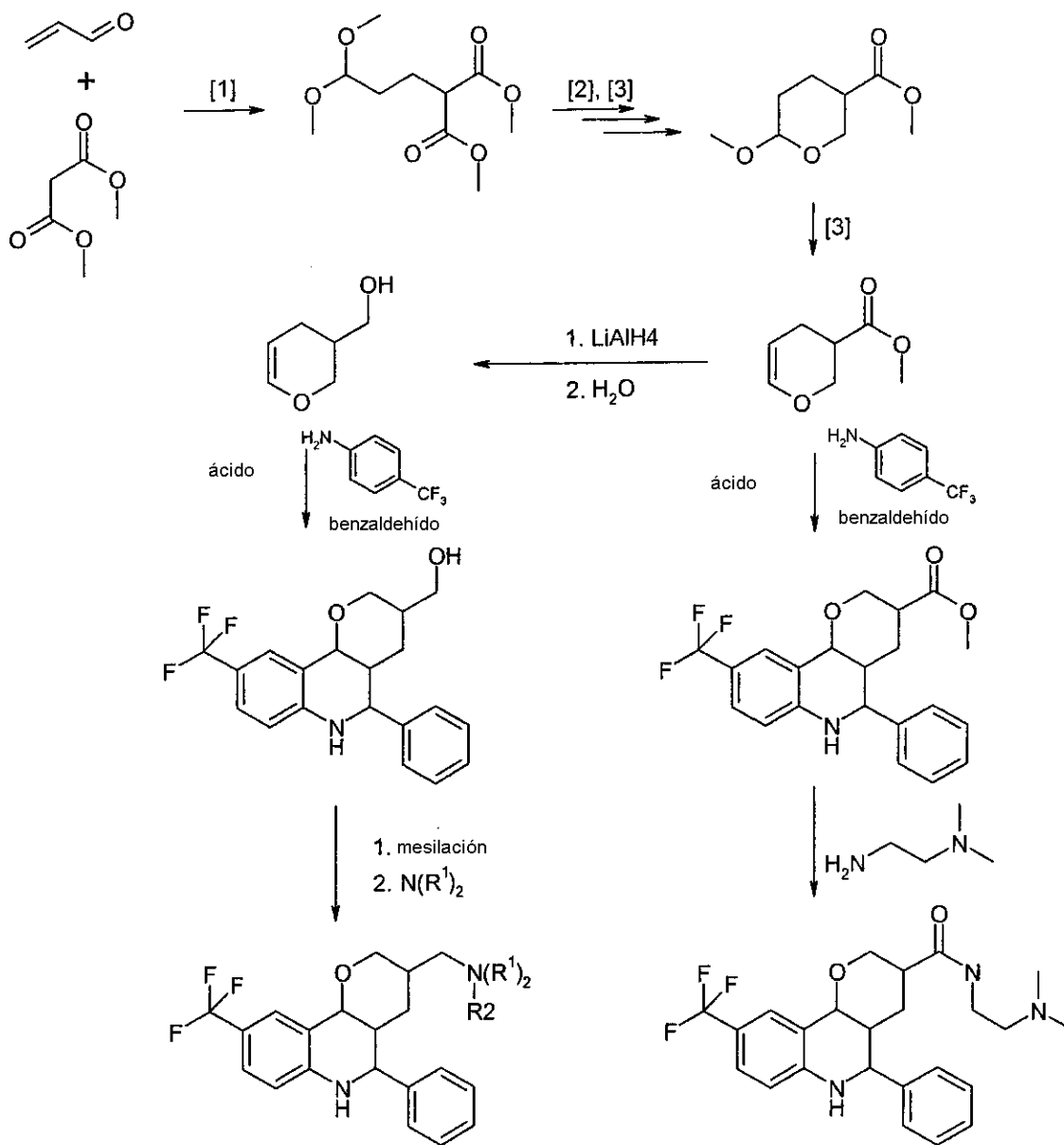
y eventualmente se introduce un radical distinto de H según métodos usuales para R^7 .

15 Con preferencia, las mezclas de diastereoisómeros y enantiómeros de los compuestos de la fórmula I obtenidos eventualmente de acuerdo con el procedimiento antes descrito se separan por cromatografía o cristalización.

Eventualmente se transforman las bases y los ácidos de la fórmula I obtenidos de acuerdo con el procedimiento antes descrito en sus sales.

Los compuestos según la invención se pueden preparar análogamente a los siguientes esquemas:

Esquema 1

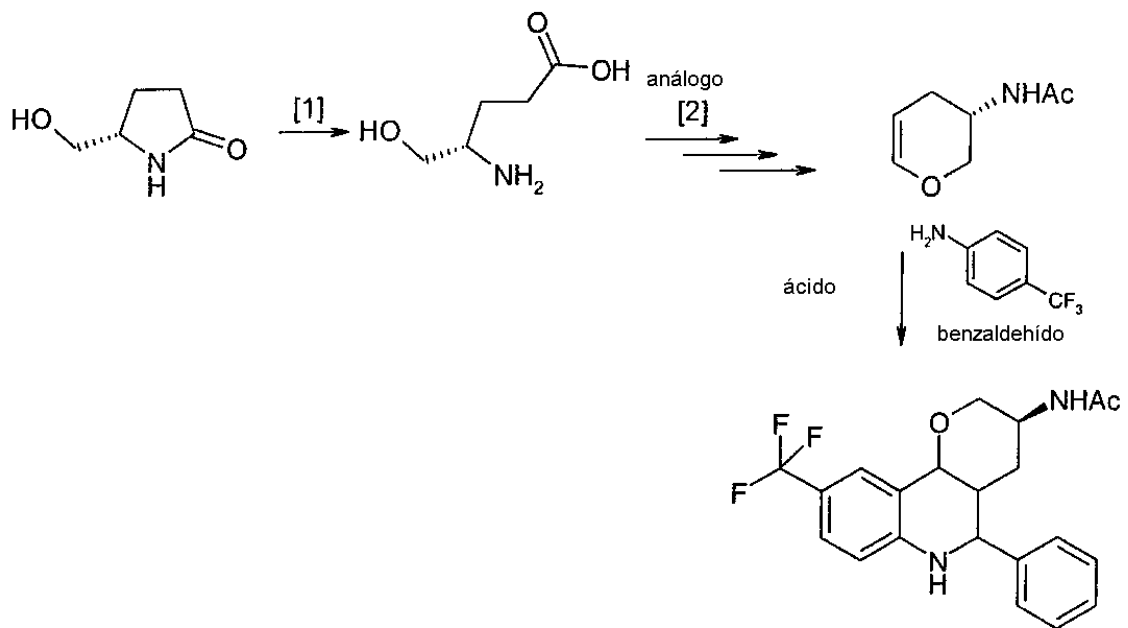


[1] H. K. Hall, L. J. Carr, R. Kellman, F. de Blauwe, J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 7265–7269.

[2] M. Okada, H. Sumitomo, M. Atsumi, H. K. Hall, R. B. Ortega, Macromolecules 1986, 19, 503–509.

5 [3] M. Okada, H. Sumitomo, T. Sassa, M. Takai, H. K. Hall, M. Bruck, Macromolecules 1990, 23, 2427.

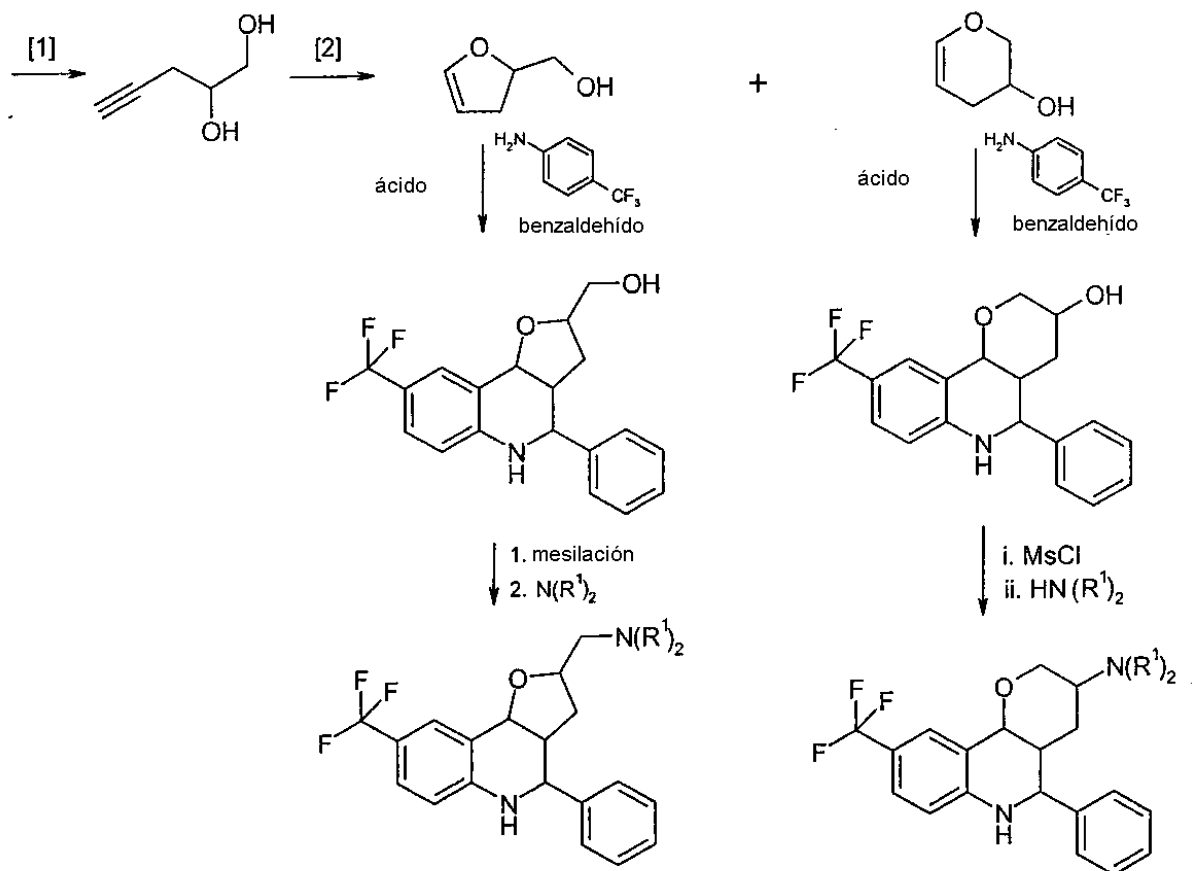
Esquema 2



[1] Bruckner et al., Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 1959, 21, 105, 116.

[2] Y. Suhara, F. Sasaki, G. Koyama, K. Maeda, H. Umezawa, M. Ohno, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6501–6507.

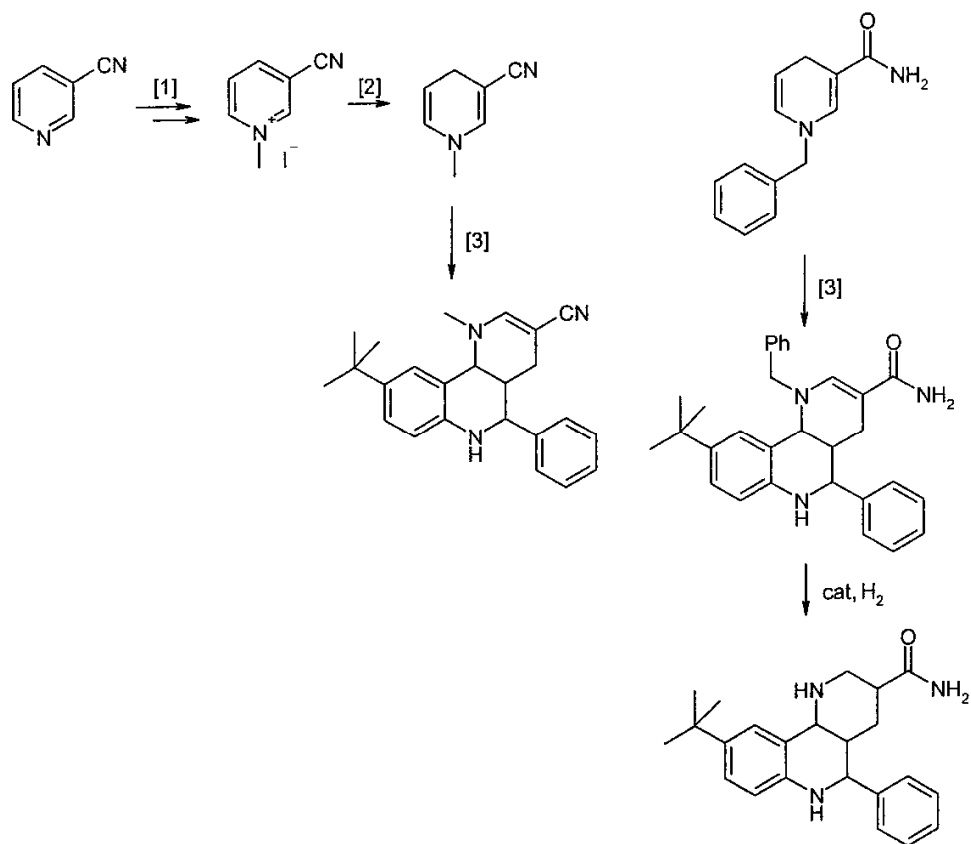
Esquema 3



[1] por ejemplo, síntesis descrita en E. R. H. Jones, J. S. Stephenson, W. B. Turner, M. C. Whiting, J. Chem. Soc. 1963, 2048–2055.

5 [2] F. E. McDonald, C. B. Connolly, M. M. Gleason, T. B. Towne, K. D. Treiber, J. Org. Chem. 1993, 58, 6952–6953.

Esquema 4

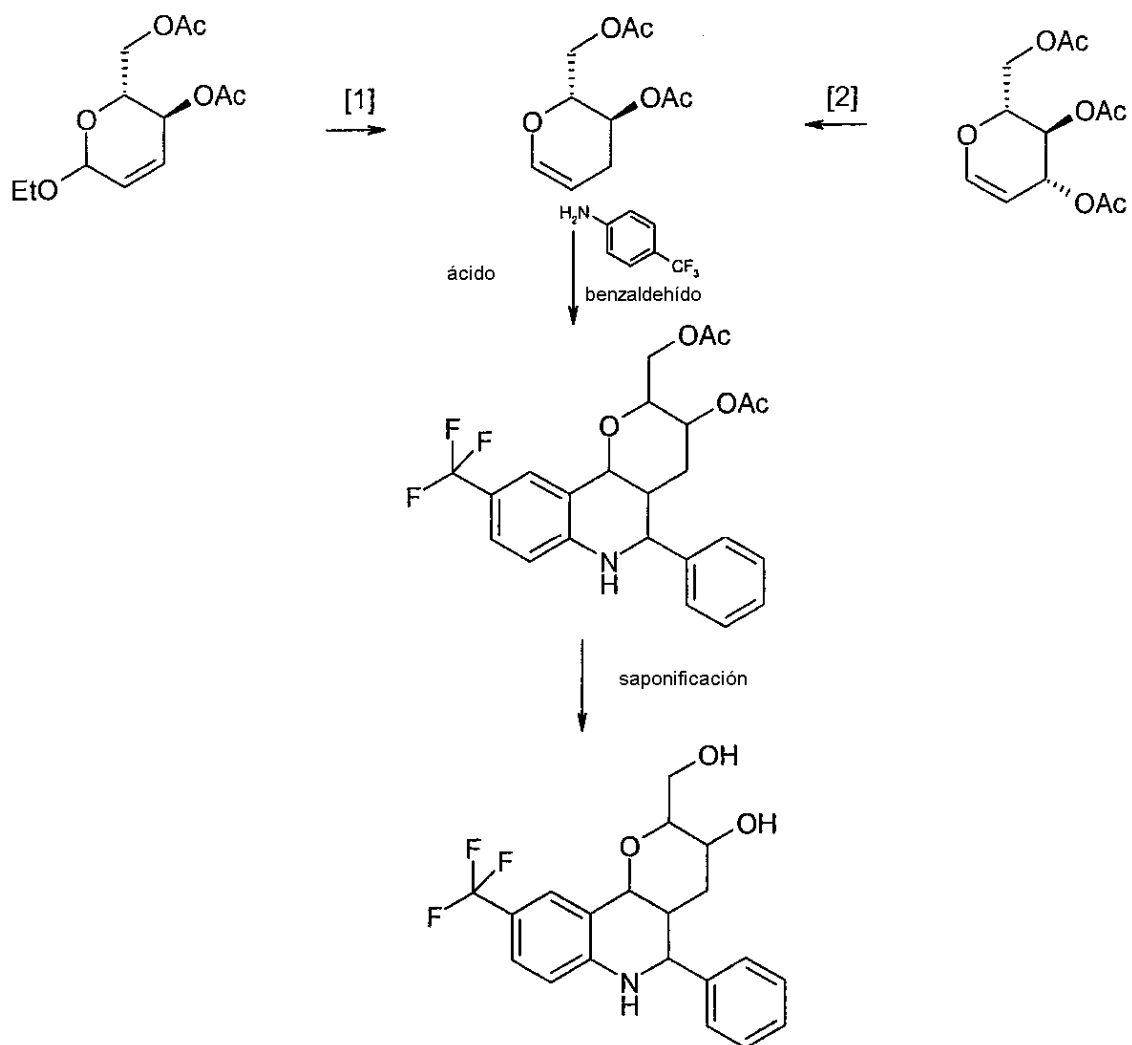


[1] M. R. Lamborg, R. M. Burton, N. O. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 6173–6177.

[2] P. Karrer, F. Blumer, *Helv. Chim. Acta* 1947, 30, 1157.

5 [3] I. Carranco, J. L. Díaz, O. Jiménez, M. Vendrell, F. Albericio, M. Royo, R. Lavilla, *J. Comb. Chem.* 2005, 7, 33–41.

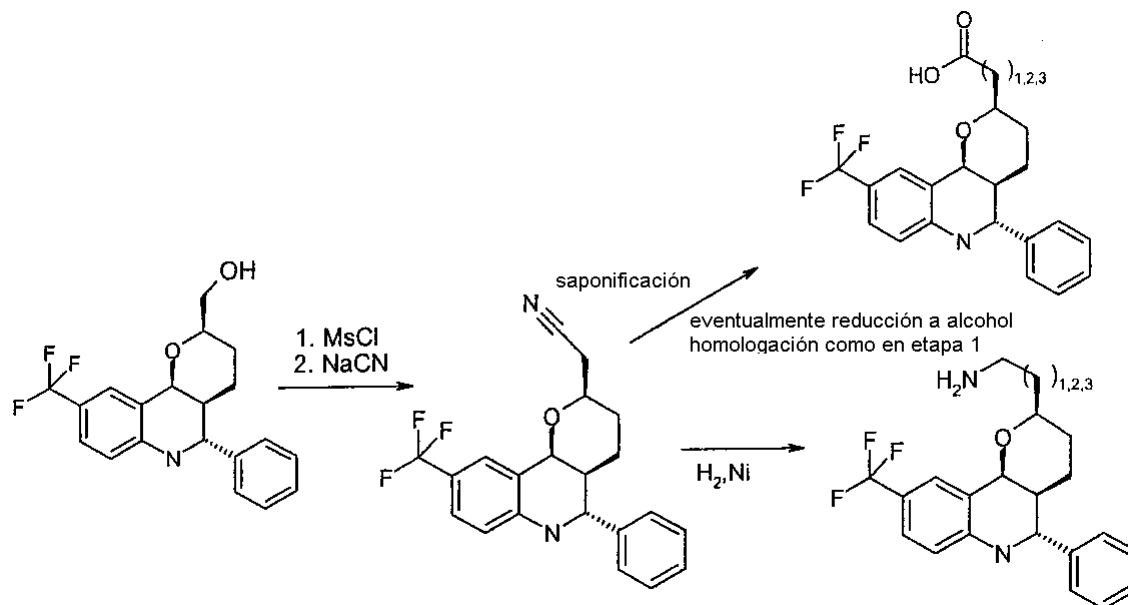
Esquema 5



[1] B. Fraser-reid, B. Radatus, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6661-6663.

[2] N. Greenspoon, E. Keinan, J. Org. Chem. 1988, 53, 3723-3731.

Esquema 6



5 Previa y posteriormente, los radicales R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X , Y , E , W y n tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente otra cosa. En caso de aparecer varias veces los distintos radicales dentro de un compuesto, los radicales adoptan, de modo independiente entre sí, los significados indicados.

En caso de aparecer varias veces distintos índices dentro de un compuesto o de un radical, los índices adoptan, de modo independiente entre sí, los significados indicados, siempre que no se indique expresamente otra cosa

10 A es alquilo, es preferentemente no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A es preferentemente metilo, también etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, también se prefiere, por ejemplo, trifluorometilo.

15 A significa, con preferencia muy especial, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, con preferencia metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. A también significa cicloalquilo.

Cicloalquilo significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, pero en especial ciclopentilo.

E es preferentemente $-\text{NR}^1\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^1$, $-\text{CONR}^1$, $-\text{NR}^1\text{CO}-$, $-\text{NR}^1\text{CONR}^1-$ u $-\text{OCONR}^1$. E es, con preferencia especial, $-\text{NR}^1\text{CONR}^1-$.

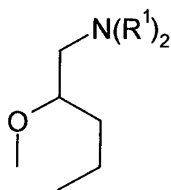
20 R^1 es preferentemente A, CF_3 , OCF_3 , SA, SCN, CH_2CN , $-\text{COA}$, Hal, SCF_3 , también preferentemente t-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, isopropilo, etilo o metilo. En especial, R^1 es t-butilo, isopropilo, etilo, CF_3 , metilo, Br, Cl, SCF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, n-propilo, OCH_3 , SCH_3 , n-butilo, $-\text{SCN}$, CH_2CN . Con preferencia especial, R^1 es t-butilo o CF_3 .

R^2 es preferentemente Hal, A u OA, en especial Br, ciclopropilo, OCH_3 . Además, se prefieren en especial H o F.

R^3 significa preferentemente H o A, en especial H. R^3 está preferentemente en posición 5. En especial, R^3 es H o F.

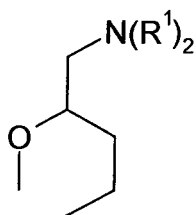
25 En compuestos de la fórmula I de especial preferencia, R^2 y R^3 presentan al mismo tiempo el significado H. En otros compuestos preferidos de la fórmula I, uno de los radicales R^2 y R^3 presenta el significado H y el otro radical presenta el significado F.

Con preferencia especial, R^4 adopta junto con R^5 el siguiente significado:



5 en donde R presenta el significado antes indicado y $N(R^1)_2$ en especial $NHSO_2R^1$, $NRSO_2R^1$, $NHSO_2(CH_2)_3NHR$ o $NRSO_2(CH_2)_3NHR$, en donde $NRSO_2R^1$ es preferentemente $NASO_2R^1$ y $NRSO_2(CH_2)_3NHR$ es preferentemente $NASO_2(CH_2)_3NHR$. En $NASO_2R^1$ y $NASO_2(CH_2)_3NHR$, A es preferentemente H o alquilo, con preferencia especial alquilo y en especial metilo o etilo. En $NASO_2R^1$, R^1 es preferentemente alquilo, con preferencia especial CH_2Hal , $(CH_2)_2Hal$ o $(CH_2)_3Hal$ y en especial CH_2Cl , $(CH_2)_2Cl$ o $(CH_2)_3Cl$.

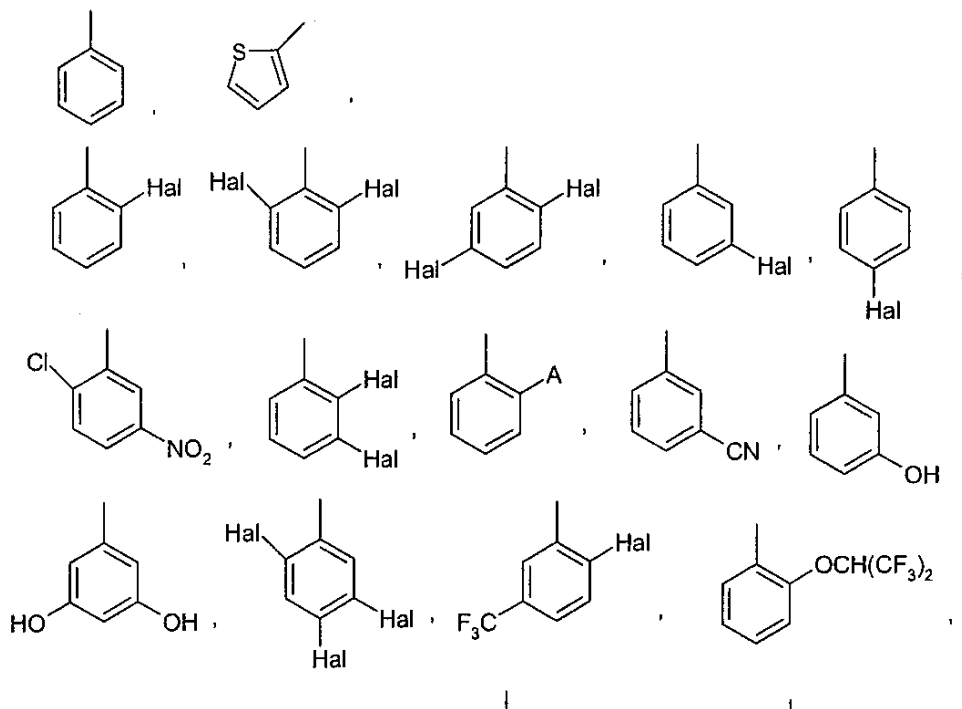
Con preferencia muy especial, R^4 adopta junto con R^5 el siguiente significado:

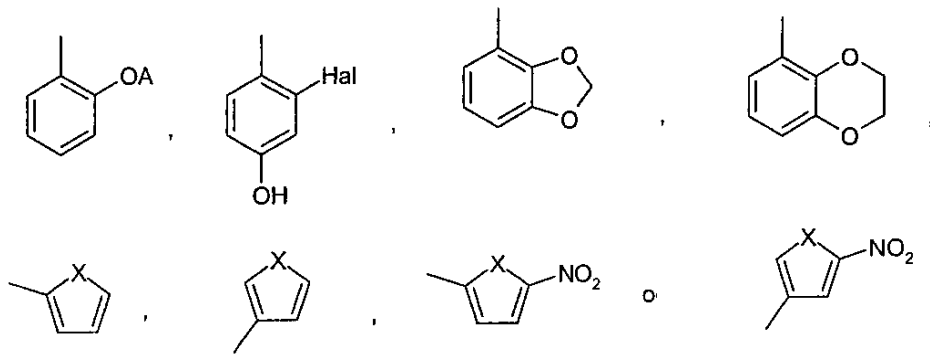


en donde R presenta el significado antes indicado y $N(R^1)_2$ es en especial $NHSO_2(CH_2)_3NHR$.

10 Se prefieren sistemas de anillos de 5 y 6 miembros. Se prefieren en especial los sistemas de anillos de 6 miembros.

R^6 significa preferentemente fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, pirimidilo, furilo o tienilo no sustituido o mono- o polisustituido con Hal, CN, NO_2 , OH, CF_3 , $OCH(CF_3)_2$, $OCOCH_3$ o A. Con preferencia, R^6 no es un radical heteroaromático. En especial, R^6 es uno de los siguientes grupos:

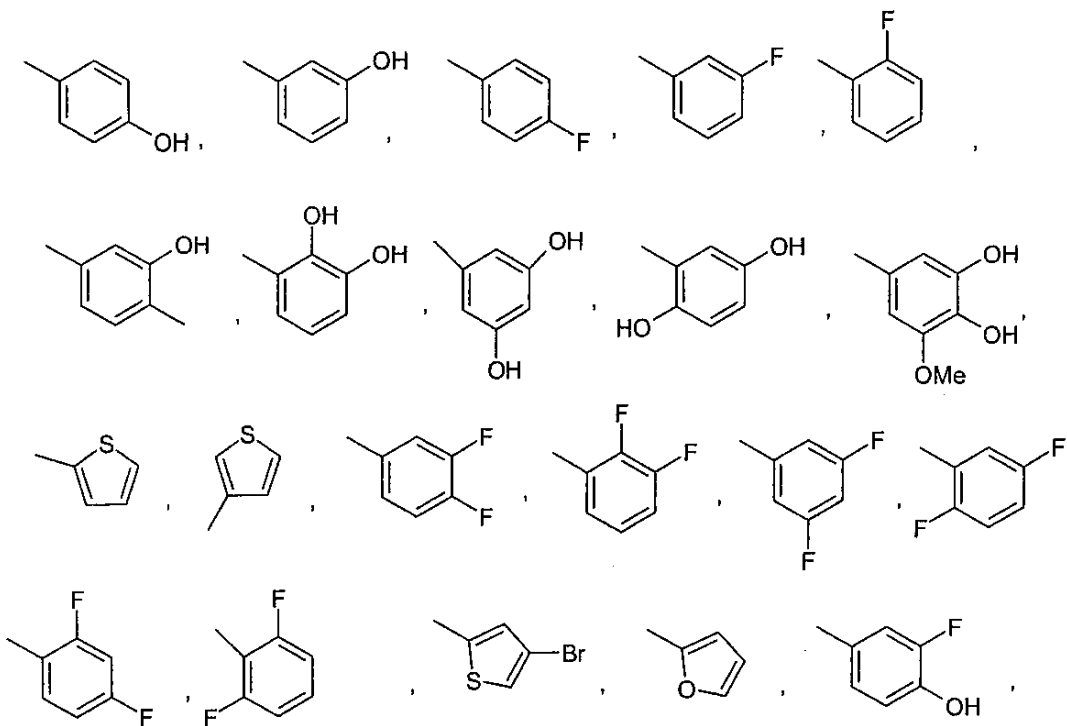


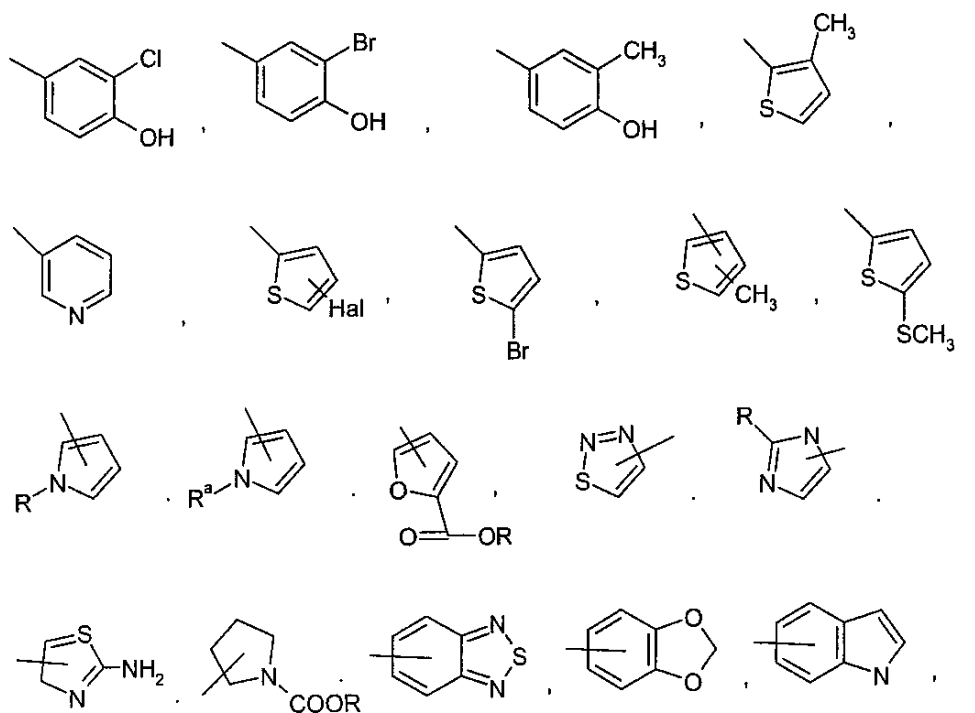


en donde

X es O, S o NR y en especial es O o S, A presenta el significado indicado con anterioridad, pero preferentemente significa metilo y Hal significa preferentemente F o Cl.

5 Además, se prefieren en especial compuestos de la fórmula I, en donde R⁶ presenta uno de los siguientes significados:





R⁷ significa preferentemente H o A, en especial H.

Arilo significa preferentemente fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OH, OA, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂A, -CH₂-COOH o -OCH₂-COOH.

5

Arilo significa, con preferencia, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, también se prefieren 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilamino-fenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

10

15

Heteroarilo significa preferentemente un heterociclo aromático mono- o bicíclico no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, NO₂, NHA, NA₂, OA, COOA o CN con uno o varios átomos de N, O y/o S.

Heteroarilo significa, con preferencia particular, un heterociclo monocíclico saturado o aromático con un átomo de N, S u O, que puede no estar sustituido o puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, A, NHA, NA₂, NO₂, COOA o bencilo.

Sin tener en cuenta otras sustituciones, heteroarilo no sustituido significa, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, también se prefieren 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-

30

quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, también se prefieren 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

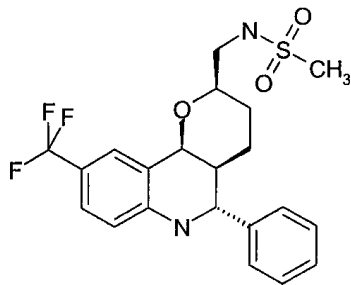
Hal significa preferentemente F, Cl o Br, pero también I, con preferencia especial F o Cl.

5 Para toda la invención rige que todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser iguales o diferentes, es decir, son independientes entre sí.

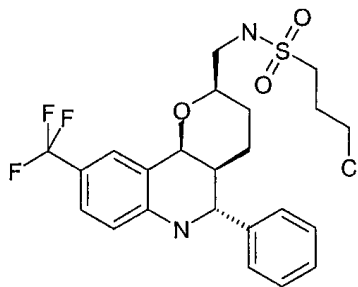
Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o varios centros de quiralidad y, por ello, pueden estar presentes en distintas formas estereoisoméricas. La fórmula I comprende todas estas formas.

Con particular preferencia, los radicales R^4 y R^5 se encuentran en posición cis entre sí. Además, con preferencia, el radical R^6 está en posición trans respecto del radical R^5 .

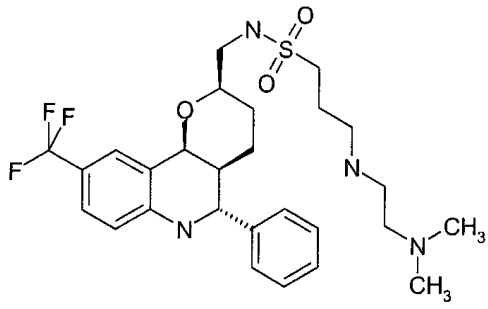
10 Conforme a ello, son objeto de la invención en especial aquellos compuestos de la fórmula I, en los que al menos uno de los radicales mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados con anterioridad. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden ser expresados por medio de las siguientes subfórmulas:



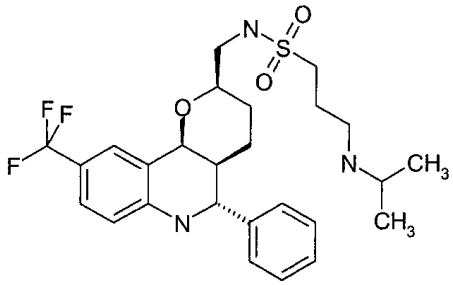
11



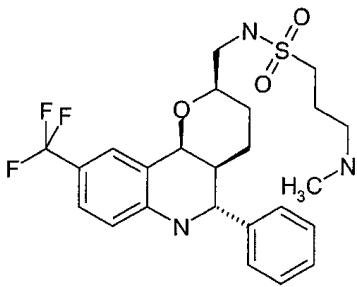
12



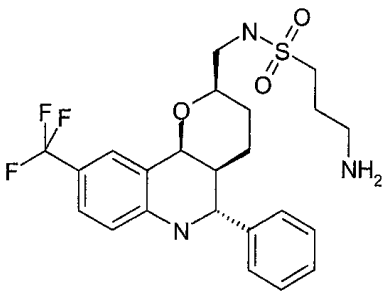
13



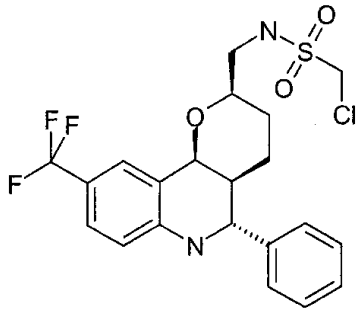
14



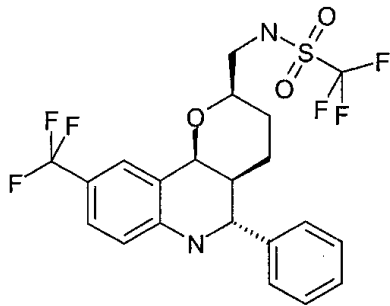
15



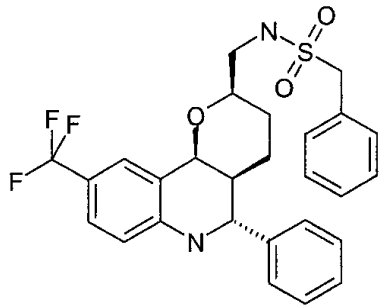
16



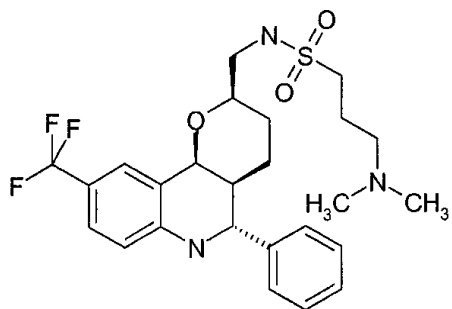
17



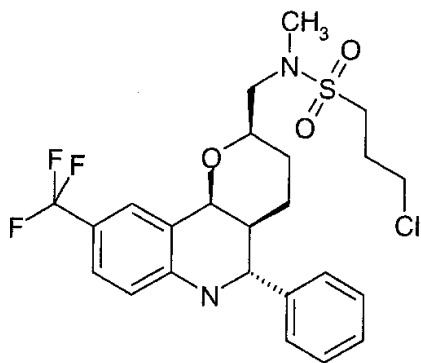
18



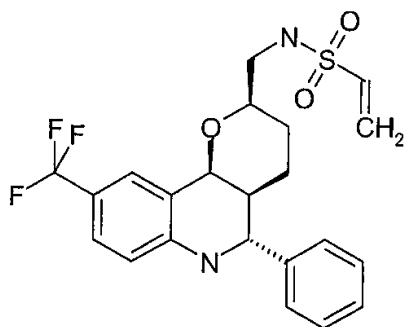
19



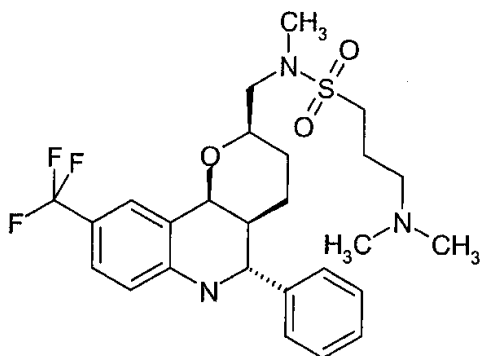
110



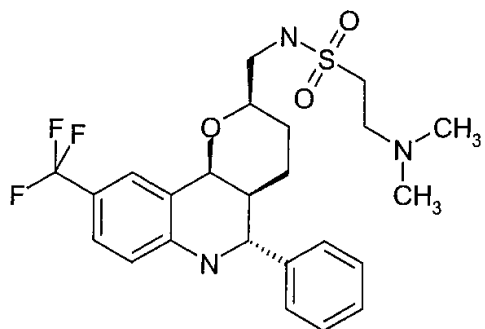
I11



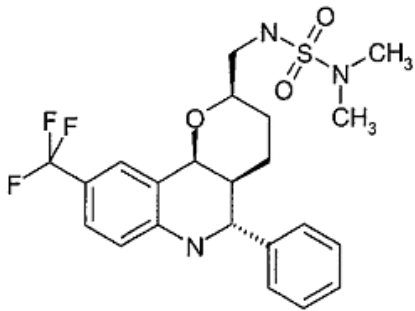
I12



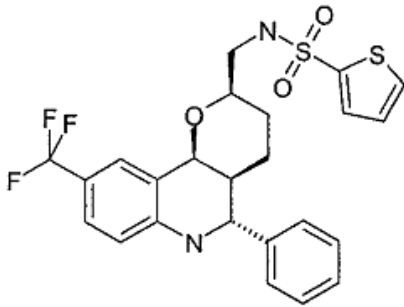
I13



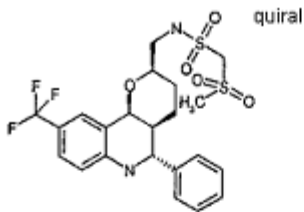
I14



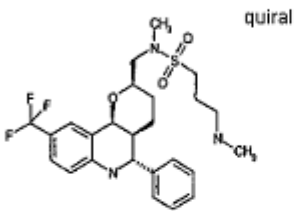
I15



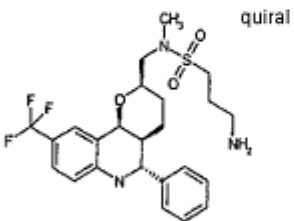
I16



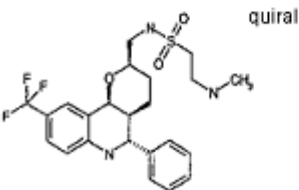
I60



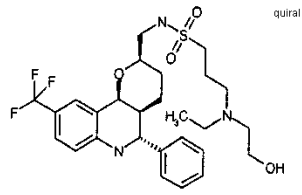
I61



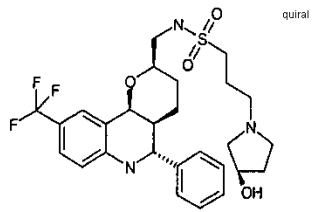
I62



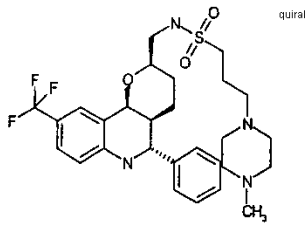
I63



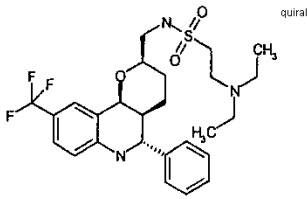
164



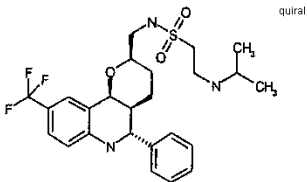
165



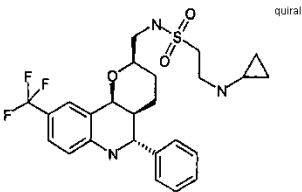
166



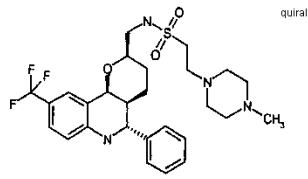
167



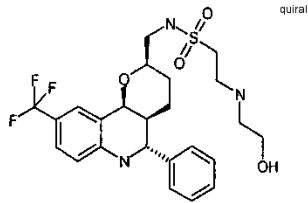
168



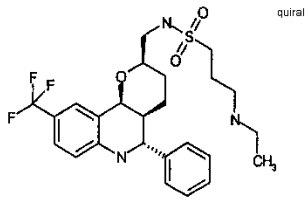
169



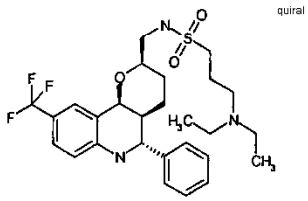
170



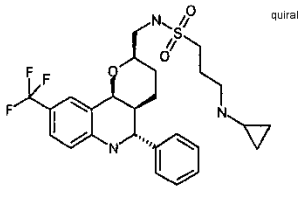
171



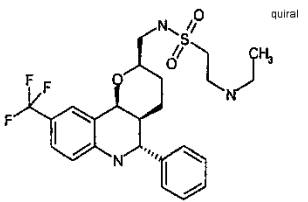
172



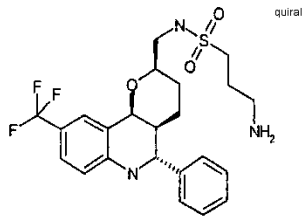
173



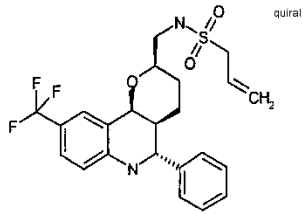
174



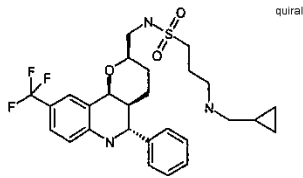
175



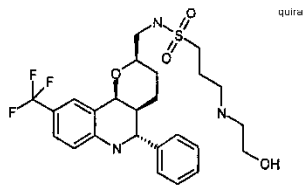
176



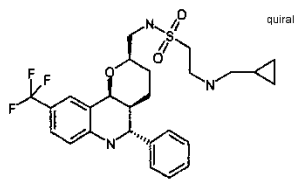
177



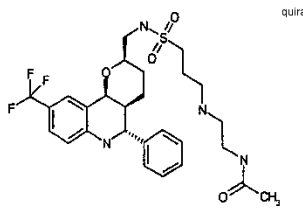
178



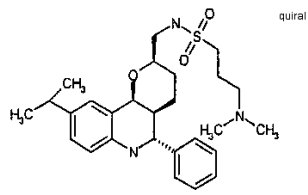
179



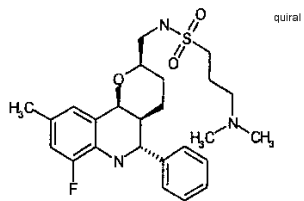
180



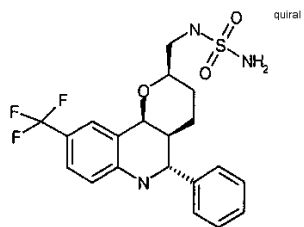
181



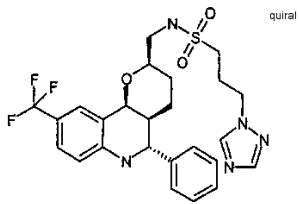
182



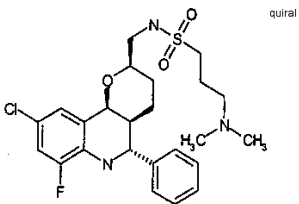
183



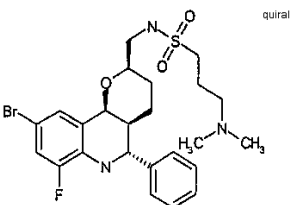
184



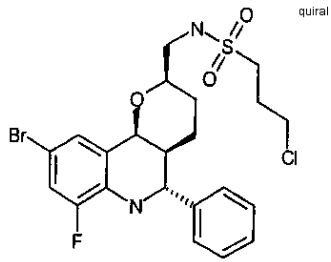
185



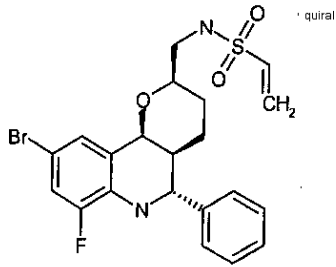
186



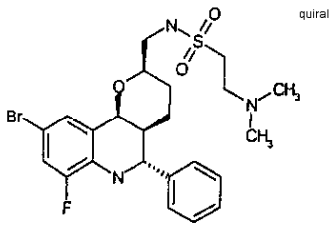
187



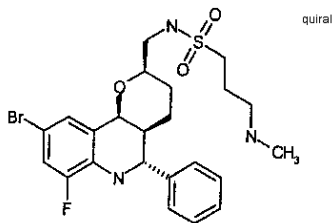
188



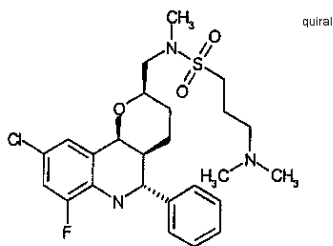
189



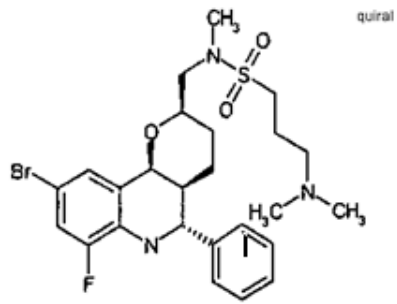
190



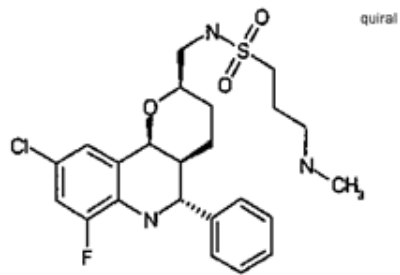
191



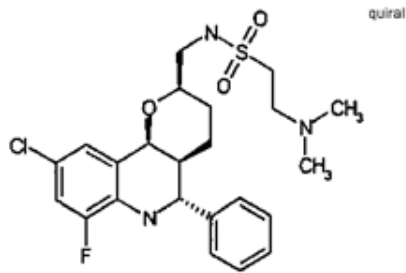
192



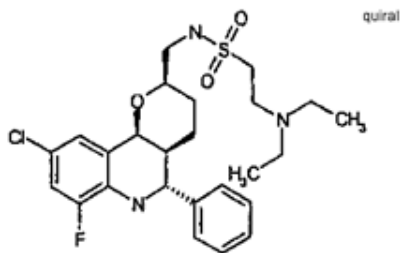
193



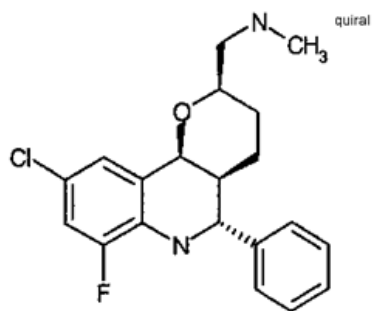
194



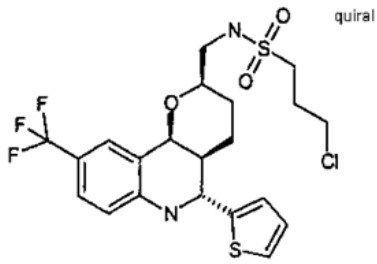
195



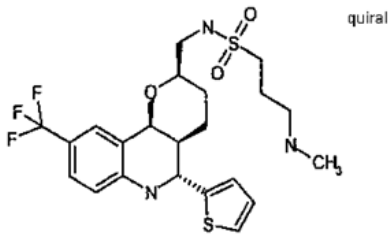
196



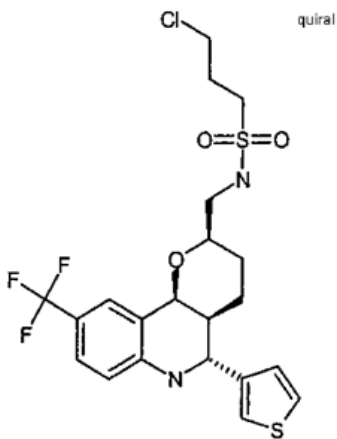
1119



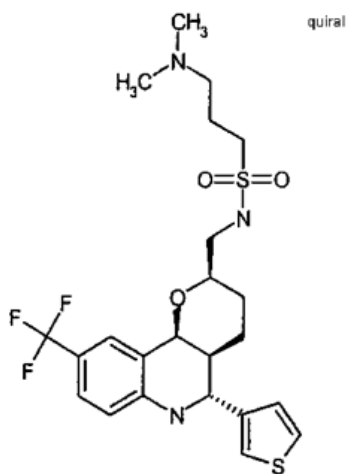
I194



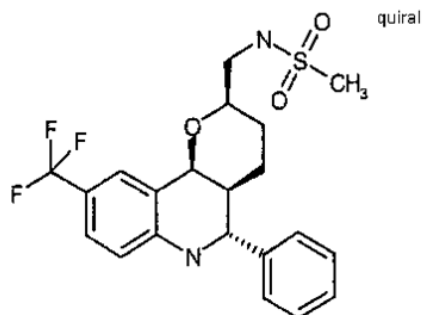
I195



I196



I197



1227

5 Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias de partida para su preparación se obtienen, adicionalmente, mediante métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo, en las obras estándar como Houben–Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg–Thieme–Verlag, Stuttgart), para ser precisos, en condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para dichas reacciones. También se pueden usar aquí las variantes en sí conocidas, pero que no se mencionan en la presente con mayor detalle.

Si se desea, las sustancias de partida también pueden formarse en *situ* de modo que no se aíslan de la mezcla de reacción, sino que, en lugar de ello, se convierten inmediatamente en los compuestos de la fórmula I.

10 La reacción tiene lugar, en general, en un solvente inerte, con preferencia en presencia de un ácido protónico o ácido de Lewis tales como TFA, HFIP, sales de bismuto (III), sales de iterbio (III) o CAN. El tiempo de reacción varía, según las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción varía entre aproximadamente 0° y 180°, normalmente entre 0° y 100°, con preferencia especial entre 15° y 35°C.

15 Como solventes inertes son apropiados, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2–dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; nitrilos tales como acetonitrilo; disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados tales como nitrometano o nitrobenzono, o mezclas de los solventes mencionados.

20 Los compuestos de la fórmula I, en donde R⁷ presenta otro significado que H, se preparan con preferencia por alquilación o acilación a partir de compuestos de la fórmula I, en donde R⁷ significa H.

Si se desea, en un compuesto de la fórmula I se puede liberar un grupo amino y/o hidroxilo funcionalmente transformado por solvólisis o hidrogenólisis según métodos usuales. Esto se puede efectuar, por ejemplo, con NaOH o KOH en agua, agua–THF o agua–dioxano a temperaturas entre 0 y 100°.

25 La reducción de un éster a un aldehído o un alcohol, o la reducción de un nitrilo a aldehído o amina se llevan a cabo según métodos conocidos por el especialista y que están descritos en obras estándar de la química orgánica.

Los compuestos según la invención mencionados pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas que pueden derivarse de distintos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según formas de proceder conocidas por el especialista. Las formas salinas farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contenga un grupo ácido carboxílico, una de sus sales apropiadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada en la sal por adición de bases. Bases de este tipo son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N–metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se cuentan aquí. En determinados compuestos de la fórmula I se forman sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo, ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquil– y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales por adición de ácidos

farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canferato, canfersulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrógeno-fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múxico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no representan ninguna limitación.

Además, se cuentan entre las sales básicas de los compuestos según la invención sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar ninguna limitación. Entre las sales precedentemente mencionadas se prefieren amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I que derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar ninguna limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con nitrógeno, con agentes tales como halogenuros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquil (C₁-C₄)-sulfatos, p.ej. dimetil-, dietil- y diamilsulfato; halogenuros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

Entre las sales farmacéuticas precedentemente mencionadas preferidas, se cuentan acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual no debe representar ninguna limitación.

Las sales por adición de ácidos de compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniéndose la sal de manera usual. La base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de manera usual. Las formas básicas libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas en cuanto a determinadas propiedades físicas, tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se mencionó, las sales por adición de bases farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, obteniéndose la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando del ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus formas ácidas libres pertinentes.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente inocuas de este tipo, la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo cual no debe representar ninguna limitación.

En cuanto a lo anteriormente dicho, se ve que, por "sal farmacéuticamente inocua" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en especial cuando esta forma salina le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma salina del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma salina farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una

propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinamia de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica en el organismo.

5 Además, son objeto de la invención medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.

10 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen por unidad de dosis una cantidad predeterminada de principio activo. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, con preferencia especial, 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, de acuerdo con el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o bien pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó con anterioridad, o una fracción correspondiente de ella de un principio activo. Por otra parte, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse con un procedimiento de conocimiento general en el campo farmacéutico especializado.

15 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Formulaciones de este tipo pueden prepararse con todos los procedimientos conocidos en el campo farmacéutico especializado, reuniendo p.ej. el principio activo con el o los excipientes o coadyuvantes.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden ser administradas como unidades separadas como, p.ej., cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; solución o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

25 De esta manera se puede combinar, por ejemplo, en la administración oral en forma de un comprimido o cápsula el componente activo con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino apropiado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de igual manera como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manita. Asimismo puede haber un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

30 Las cápsulas se obtienen preparando una mezcla en polvo tal como se describió con anterioridad y llenando con ella vainas de gelatina moldeadas. Los lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida pueden adicionarse a la mezcla en polvo antes del proceso de llenado. Asimismo puede agregarse un desintegrante o un solubilizante como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, a fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingestión de la cápsula.

35 Además, en caso de ser deseado o necesario, pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y desintegrantes apropiados, así como colorantes en la mezcla. A los aglutinantes apropiados corresponden almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, goma natural y sintética como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. A los lubricantes utilizados en estas formas posológicas pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los desintegrantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantán, etc. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en tabletas. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, tal como se describió con anterioridad, y
40 opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta puede granularse humectándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, almidón, pasta, acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla en polvo por una máquina tableteadora, donde se forman grumos
45 moldeados no homogéneos que se parten en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes fundidos para comprimidos. La mezcla lubricada se comprime luego para formar tabletas. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un excipiente inerte fluido y luego comprimirlos directamente en tabletas sin realizar
50 etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente o no transparente compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las diferentes unidades de dosis.

- Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor apropiado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Además pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoesteáricos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, etc.
- Las formulaciones de unidades de dosis para la administración oral pueden incluirse opcionalmente en microcápsulas. La formulación puede prepararse así de modo que se prolongue o retrase la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o inclusión de material particulado en polímeros, ceras, etc.
- Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales y solvatos pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, p.ej., colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales y solvatos pueden ser suministrados usando anticuerpos monoclonales como soportes individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores medicamentosos dirigidos. Polímeros de este tipo pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspártamida o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos con radicales palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son apropiados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxi piranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto estrecho prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera puede administrarse, p.ej., el principio activo del parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).
- Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.
- Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como ungüento o crema tópicos. En caso de formular un ungüento, el principio activo puede aplicarse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible con agua. De modo alternativo, el principio activo puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos, pertenecen las gotas oftálmicas, en donde el principio activo está disuelto o suspendido en un soporte apropiado, en especial un solvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación rectal pueden administrarse en forma de óvulos o enemas.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del rango, por ejemplo, de 20–500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspiraba rapé, es decir inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones apropiadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden ser generados por medio de distintos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.
- Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral se cuentan las soluciones

5 inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, buffers, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del paciente en tratamiento; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas selladas y viales y almacenarse en estado liofilizado, de modo que solamente se requiere la adición del líquido soporte estéril, por ejemplo, agua para fines inyectables, inmediatamente antes de usar. Las soluciones inyectables y las soluciones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

10 Se entiende que las formulaciones, además de los componentes mencionados en especial con anterioridad, pueden contener otros agentes usuales en el campo especializado respecto del correspondiente tipo de formulación; de esta manera, las formulaciones apropiadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

15 Una cantidad de eficacia terapéutica de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado de salud exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última instancia es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de intestino grueso o de mama, varía en general en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en especial, típicamente, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad efectiva por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en donde esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato del mismo puede determinarse *per se* como parte de la cantidad eficaz del compuesto según la invención. Puede suponerse que similares dosis son apropiadas para el tratamiento de los demás estados patológicos mencionados con anterioridad.

25 Además, son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

Con preferencia, pero no exclusivamente se combinan los medicamentos de la tabla 1 con los compuestos de la fórmula I. También se puede realizar una combinación de la fórmula I y medicamentos de la tabla 1 con compuestos de la fórmula V.

Tabla 1.		
Agentes de alquilación	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazona Altretamina Fosfato de estramustina Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluorouracilo Floxuridina 2-Clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluorodesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Desoxicofurmidina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clotarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilicidina (Taiho)

Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirrubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecano (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecano (SuperGen) Mesilato de exatecano (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma-Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorrubicina (Adriamicina) Desoxirrubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirrubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxo-rubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuti-cals)
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmith-Kline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretas-tatina A4 (BMS) Isohomohali-condrina (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) Profármaco CA-4 (OXiGENE) Dolastatina 10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotretid (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziqon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)

ES 2 566 729 T3

Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Itonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de la histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioxime-tilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de la metaloproteinasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina A	Atrasentano (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor de ácido retinoico	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas contra sychrovax (CTL Immuno) Vacuna contra melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia de dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna anticancerí-gena (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilpredni-solona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestra-diol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de la tirosina	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)

<p>quinasa</p>	<p>Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)</p>	<p>CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H₂10 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)</p>
<p>Diversos agentes</p>	<p>SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista cíclico de AMP, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys) Inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesimalifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista del receptor de histamina H₂, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de la mTOR-quinasa, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)</p>	<p>BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarrubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente de reducción, SRI International) N-Acetil-cisteína (agente de reducción, Zambon) R-Flur-biprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista del receptor de la vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, Trans-Molecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodrónico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (incentivador de la hematopoyesis, Pharmagenesis) ImmunoI™ (enjuague bucal de triclosano, Endo) Triacetil-uridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (agente antisarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (estimulador de la apoptosis, Procyon) Doranidazol (estimulador de la apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH) MX6 (estimulador de la apoptosis, MAXIA) Apomina (estimulador de la apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (estimulador de la apoptosis, Bioniche)</p>

	Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)	Ro-31-7453 (estimulador de la apoptosis, La Roche)
	CDA-II (estimulador de apoptosis, Everlife)	Brostalicina (estimulador de la apoptosis, Pharmacia)
	SDX-101 (estimulador de apoptosis, Salmedix)	
	Ceflatonina (estimulador de apoptosis, ChemGenex)	

Con preferencia, los compuestos de la fórmula I se combinan con agentes anticancerígenos conocidos:

Entre estos conocidos agentes anticancerígenos se cuentan los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores de retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteína transferasa, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, así como otros inhibidores de la angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados, en especial, para usar en común con la radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición del VEGF en combinación con la radioterapia han sido descritos en el mundo especializado (véase el documento WO 00/61186).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

La expresión "moduladores de receptores de estrógenos" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de estrógenos con el receptor, para ser precisos, independientemente de cómo suceda. Entre los moduladores de receptores de estrógenos se cuentan, p.ej., tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, propanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopirán-3-il]fenil-2,2-dimetilo, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, los cuales no deben representar una limitación.

La expresión "moduladores de receptores de andrógenos" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de andrógenos con el receptor, para ser precisos independientemente de cómo suceda. Entre los moduladores de receptores de andrógenos se cuentan, por ejemplo, finasterida y otros inhibidores de la 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

La expresión "moduladores de receptores de retinoides" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión con retinoides con el receptor, para ser precisos independientemente de cómo suceda. Entre tales moduladores de receptores de retinoides se cuentan, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

"Citotóxicos" se refiere a compuestos que en primer lugar llevan a la muerte celular por acción directa sobre la función celular o que inhiben o alteran la miosis celular, entre ellos agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtubulina e inhibidores de la topoisomerasa.

Entre los citotóxicos se cuentan, por ejemplo, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcita, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irifulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platino (II)]bis[diamin (cloro)₂platino (II)], diarizidinalespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase el documento WO 00/50032), lo cual no debe representar una limitación.

Entre los inhibidores de la microtubulina se cuentan, p.ej.o, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalucoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR¹⁰9881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencensulfonamida, anhidrovinblastina, N,N- dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolin-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Los inhibidores de la topoisomerasa son, por ejemplo, topotecano, hicaptamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxipro-pionil-3',4'-O-exo-benciliden-7-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)₉ropanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecano, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]- (20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-

5 b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9- hexohidrofuro(3',4':6,7)_nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3- (metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-amino-propilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6Hpirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2-(di-etilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

10 Entre los "agentes antiproliferativos" se cuentan los oligonucleótidos antisentido de ARN y ADN como ser G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como los antimetabolitos como ser enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato
 15 sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexida, emitofur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3- dihidrobenzofuril)sulfonyl]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradeca-dienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-flurouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diaza-tetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilácetico, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, citosina de 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilo y tiosemicarbazona de 3-aminopiridin-2-carboxaldehído. Los "agentes antiproliferativos" también contienen otros anticuerpos monoclonales contra los factores de crecimiento tal como se ejemplificaron ya bajo "inhibidores de la angiogénesis", como ser trastuzumab, así como genes supresores de tumores tales como p53, que pueden darse por transferencia de genes mediada por virus recombinantes (véase, por ejemplo, la patente US N° 6.069.134).

Se prefiere especialmente el uso del compuesto según la invención para el tratamiento y la prevención de enfermedades tumorales.

25 El tumor se selecciona preferentemente del grupo de tumores del epitelio escamoso, las vejigas, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el cuello uterino, el tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, la laringe y/o el pulmón.

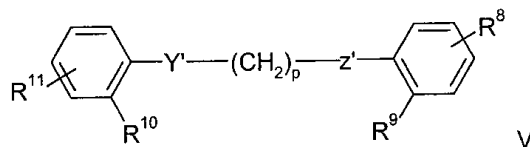
El tumor también se selecciona, con preferencia, del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de colon y carcinoma de mama.

30 Además, se prefiere el uso para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmune, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

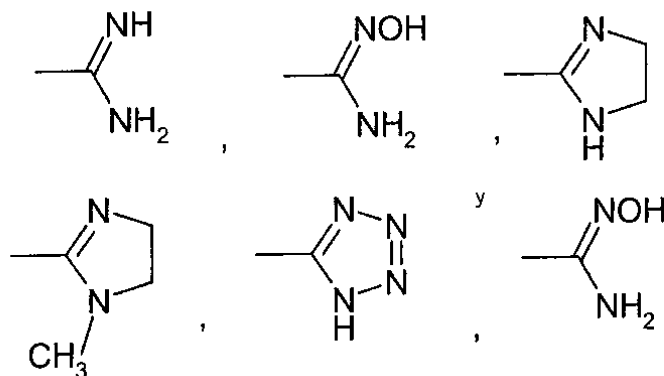
La invención comprende también un procedimiento para el tratamiento de un paciente que tiene un neoplasma, tal como cáncer, por administración de

a) uno o varios de los compuestos de la fórmula I:

35 b) y uno o varios de los compuestos de la fórmula V o sus sales por adición de ácidos, en especial clorhidratos:



40 en donde Y' y Z' significan, en cada caso de modo independiente entre sí, O o N, R⁶ y R⁷ significan, en cada caso de modo independiente entre sí, H, OH, halógeno, O-alquilo C₁₋₁₀, OCF₃, NO₂ o NH₂, n es un número entero entre 2 y 6, en cada caso inclusive, y R⁸ y R⁹ están preferentemente, en cada caso de modo independiente entre sí, en la posición meta o para y están seleccionados del grupo:



en donde el primer y el segundo compuesto se administran simultáneamente o separados 14 días entre sí en cantidades necesarias para inhibir el crecimiento del neoplasma.

- 5 La combinación de los compuestos de la fórmula I con los compuestos de la fórmula V lleva a un efecto sinérgico en la inhibición de neoplasias. Las combinaciones que contienen los compuestos de la fórmula V se describen, p.ej., en el documento WO 02058684.

10 El mecanismo de acción de pentamidina o sus derivados actualmente no está claro: pentamidina o sus derivados tiene aparentemente efectos pleiotrópicos, ya que lleva a una reducción de la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Poco tiempo atrás se describió que la pentamidina es un inhibidor potente de PRL1-, -2- y 3-fosfatasa (Patak et al., 2002) y tirosina fosfatasa, y su sobreexpresión está acompañada de tumores malignos neoplásicos en el ser humano. Por otra parte, se describió que la pentamidina es un medicamento que se une con el pequeño surco de ADN (Puckowska et al., 2004) y que puede ejercer su acción a través de la alteración de la expresión genética y/o la síntesis de ADN.

Los experimentos anexos indican que:

- 15 – tanto la pentamidina como también los compuestos de la fórmula I conservan células en el ciclo celular G2/M;
 – la combinación de pentamidina y compuestos de la fórmula I tienen efectos aditivos hasta sinérgicos sobre la proliferación celular.

20 Las combinaciones según la invención de compuestos de la fórmula I y de la fórmula V son apropiadas para el tratamiento de neoplasmas. Puede llevarse a cabo una terapia combinada sola o en combinación con otra terapia (por ejemplo, operación, radiación, quimioterapia, terapia biológica). Adicionalmente, una persona cuyo riesgo de desarrollar un neoplasma es mayor (p.ej., alguien con predisposición genética o alguien que anteriormente tuvo un neoplasma) puede recibir un tratamiento preventivo, a fin de inhibir o retardar la formación del neoplasma.

25 La dosis y la frecuencia de la administración de cada compuesto de la combinación pueden ser controladas de modo independiente. Por ejemplo, un compuesto puede ser administrado tres veces por día por vía oral, mientras que el segundo compuesto se puede administrar una vez por día por vía intramuscular. Los compuestos también pueden ser formulados juntos, de modo que una administración lleva los dos compuestos.

Las combinaciones antiproliferativas según la invención también pueden ser preparadas como componentes de un paquete farmacéutico. Los dos medicamentos pueden formularse juntos o separados y en cantidades posológicas individuales.

30 En otro aspecto, la invención comprende un medicamento para el tratamiento de un paciente que tiene un neoplasma, tal como un cáncer, por administración de un compuesto de la fórmula (I) y (V) en combinación con un agente antiproliferativo. Agentes antiproliferativos apropiados comprenden los puestos a disposición en la Tabla 1.

35 Previa y posteriormente, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos que figuran a continuación, "elaboración usual" significa que, de ser necesario, se agrega agua, de ser necesario se ajusta –según la constitución del producto final– a valores pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de Rf sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masa (MS):

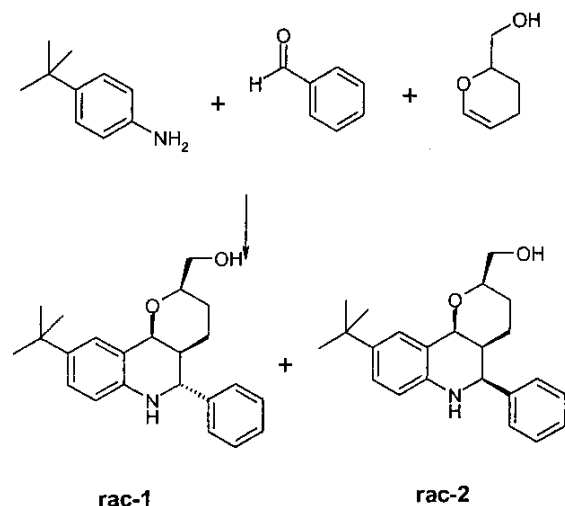
EI (ionización mediante impacto electrónico) M^+

FAB (bombardeo rápido de átomos) $(M+H)^+$

ESI (ionización por electronebulización) $(M+H)^+$

APCI-MS (ionización química a presión atmosférica – espectrometría de masa) $(M+H)^+$

5 Ejemplo comparativo 1



a. Reacción en presencia de ácido trifluoroacético (TFA)

10 La solución de la sal de TFA de 4-ter.-butilanilina en acetonitrilo (se extrajo 4-ter.-butilanilina (0,50 g, 3,35 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se enfrió hasta 0 °C y se añadió TFA (0,38 g, 3,35 mmol) lentamente bajo agitación) se vertió rápidamente en una solución enfriada a 0 °C de una cantidad equimolar de benzaldehído y una cantidad equimolar del 3,4-dihidro-2H-pirano sustituido en acetonitrilo (2 ml) y se agitó durante otros 60 min a esta temperatura. La solución de reacción se evaporó hasta sequedad y se separó por cromatografía en columna. Se obtuvo un sólido incoloro que se produjo como mezcla isomérica de los distintos compuestos trans-cis racémicos.

15 Para separar los isómeros cis/trans se extrajo el sólido en HCl 0,1 N en isopropanol (20 ml), se añadieron 100 ml de éter dietílico y 100 ml de ciclohexano y se cristalizó durante la noche a 4 °C. El sólido incoloro se filtró, se lavó con un poco de éter dietílico y se secó. Se pudo obtener el compuesto incoloro rac-1 clorhidrato. El agua madre se agitó con rotación hasta sequedad, y el isómero cis se purificó por cromatografía en columna y se convirtió en el clorhidrato, obteniendo rac-2.

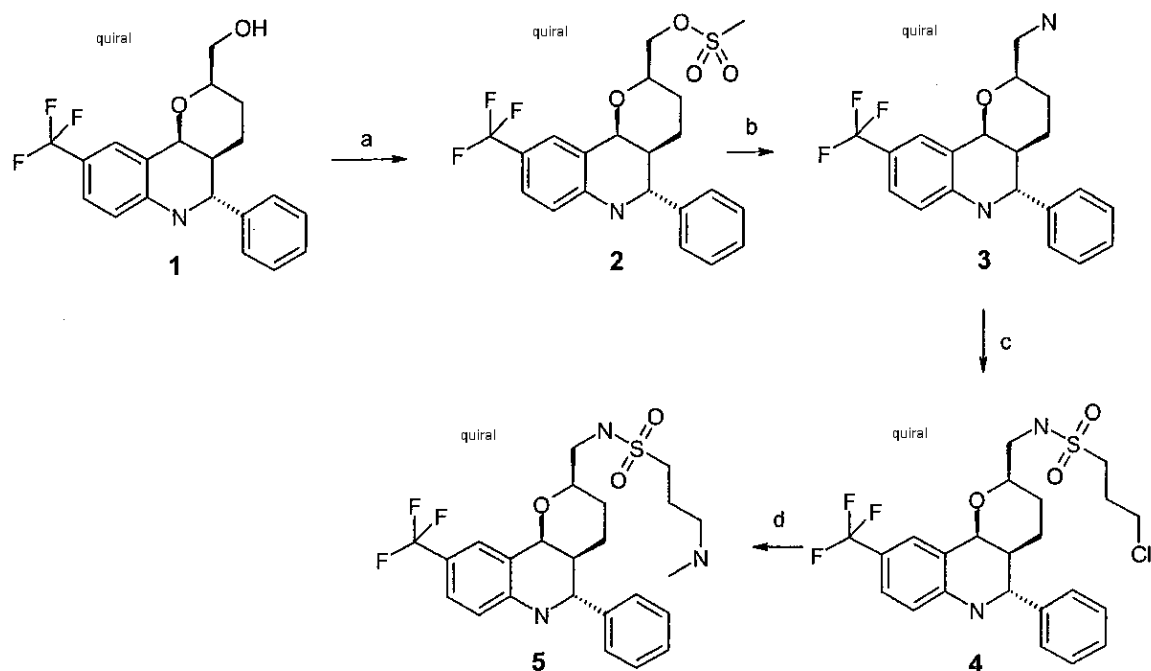
20 Se separaron pequeñas cantidades de rac-1 y rac-2 por HPLC quiral (2x Chiralpak AD 20 μm, eluyente: metanol) en los correspondientes enantiómeros y nuevamente se convirtieron en los clorhidratos.

Los distintos compuestos se pueden seguir elaborando luego de acuerdo con métodos conocidos.

A modo de ejemplo, se pueden esterificar con un ácido carbónico. Asimismo es posible convertir el grupo hidroxilo libre con cloruro de metansulfonilo en un grupo lábil y convertirlo por reacción con nucleófilos como, por ejemplo, NH_3 o $NaCN$, en las correspondientes aminas o nitrilos.

25 Todos los demás compuestos de la fórmula I se pueden obtener análogamente, utilizando los correspondientes precursores. Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas.

Ejemplo 2



a.

- 5 El alcohol 1 (1,00 g, 2,75 mmol) se suspendieron en 10 ml de DCM, se añadió trietilamina (0,76 ml, 5,48 mmol) a temperatura ambiente y luego se añadió cloruro de ácido metansulfónico por goteo (0,22 ml, 2,84 mmol) asimismo a temperatura ambiente. La solución se siguió agitando durante la noche, se eliminó el solvente, se tomó la sustancia cruda en acetato de etilo (50 ml) y se extrajo 2 veces con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y se eliminó el solvente. Se obtuvieron 1,15 g (2,61 mmol, 95%) de cristales amarillentos de gran pureza, que se caracterizaron como compuesto 2.

b.

- 10 El compuesto 2 (1,00 g, 2,27 mmol) se disolvió en solución saturada de amoníaco en MeOH (aproximadamente 5,9 M, 20 ml) y se agitó durante 18 h en un matraz a presión a 100 °C.

El amoníaco excedente se evaporó, se separó el solvente y se elaboró el residuo sin posterior purificación. Se obtuvieron 0,81 g (2,22 mmol, 98%) de cristales amarillentos del compuesto 3.

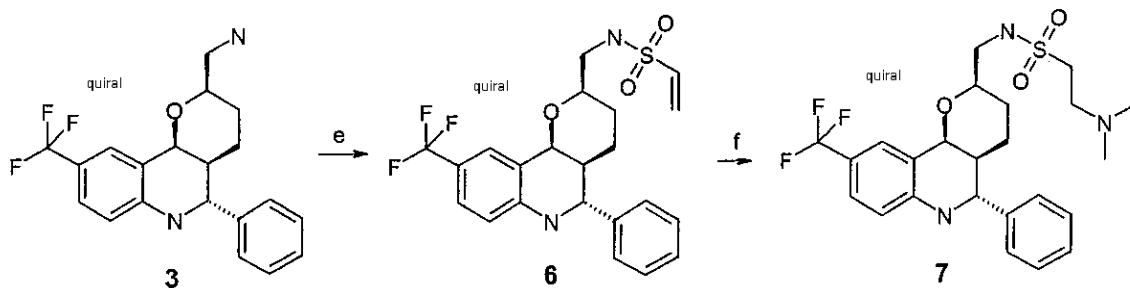
c.

- 15 La amina 3 (0,75 g, 2,07 mmol) se disolvió en 15 ml de DCM, se añadió trietilamina (0,57 ml, 4,14 mmol) a temperatura ambiente y luego se añadió por goteo cloruro de 3cloropropansulfonilo (0,37 ml, 2,07 mmol) asimismo a temperatura ambiente. La solución se siguió agitando durante la noche, se eliminó el solvente, la sustancia cruda se tomó en acetato de etilo (50 ml) y se extrajo 2 veces con agua. La fase orgánica se separó, se filtró y se eliminó el solvente. Se obtuvieron 0,85 g (1,67 mmol, 82%) de cristales amarillentos que se caracterizaron como compuesto 4.

20 d.

El compuesto 4 (0,5 g, 0,99 mmol) se disolvió en 10 ml de una solución 8 M de metilamina en metanol y se agitó en un matraz a presión durante 18 h a 100 °C. El producto se precipitó luego por adición de agua, se filtró y se purificó por cromatografía en columna (metanol / acetato de etilo / ciclohexano, gradiente).

Se obtuvieron 373 mg (0,75 mmol, 75%) de un sólido incoloro que se convirtió de manera usual en el clorhidrato.



e.

- 5 La amina 3 (250 mg, 0,69 mmol) se disolvió en 4 ml de DCM, se añadió trietilamina (0,19 ml, 1,38 mmol) a temperatura ambiente y luego se añadió por goteo cloruro de 2-cloropropansulfonilo (0,37 ml, 2,07 mmol) asimismo a temperatura ambiente. La solución se siguió agitando durante la noche, se eliminó el solvente, se tomó la sustancia cruda en acetato de etilo (50 ml) y se extrajo 2 veces con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y se eliminó el solvente. Se obtuvieron 312 mg (0,69 mmol, 100%) de cristales amarillentos, que se caracterizaron como compuesto 6.

f.

- 10 La sulfonamida 6 (70 mg, 0,16 mmol) se disolvió en una solución 2 M de dimetilamina en THF (1,00 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (gradiente de acetonitrilo / agua con 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 49 mg (0,08 mmol, 52%) de un sólido incoloro.

Ejemplo A: Ensayo I

- 15 La determinación de la eficacia de los compuestos según la invención se puede realizar, por ejemplo, a través de la actividad de la Eg5-ATPasa, que se mide por la regeneración enzimática del producto ADP en ATP por medio de la piruvato quinasa (PK) y posterior acoplamiento en una reacción de lactato-deshidrogenasa dependiente de NADH (LDH). Mediante el acoplamiento a LDH dependiente de NADH se puede seguir la reacción a través del cambio de la extinción a 340 nm. La regeneración del ATP garantiza, al mismo tiempo, que la concentración del sustrato permanezca constante. La modificación de la extinción por unidad de tiempo se analiza gráficamente y se realiza una regresión lineal en el campo lineal visual de la reacción.

Ejemplo B: Ensayo II

La combinación del antiprotozoico pentamidina y los inhibidores de la quinesina-ATPasa Eg5/KSP lleva a mayores efectos inhibidores en ensayos de proliferación celular con la línea celular de carcinoma de colon HCT116.

- 25 Los inhibidores de Eg5 perturban la actividad de la ATPasa e inhiben el curso del ciclo celular debido a una falla en la separación de los polos del huso.

La determinación de la eficacia de los compuestos de la fórmula I según la invención en combinación con compuestos de la fórmula V y/o medicamentos de la tabla 1 se puede mostrar en ensayos de combinación de la siguiente manera:

- 30 Se siembran 10^3 a 10^4 células de una línea celular definida (HCT116, Colo 205, MDA-MB 231, etc.) por cavidad en una placa de microtitulación de 96 cavidades y se cultivan durante la noche en condiciones estándar. Para las sustancias de la combinación a ensayar se prepararon 10-50 mM de soluciones madre en DMSO. Se combinaron series de diluciones (por lo general, etapas de dilución triples) de cada una de las sustancias en forma de un esquema de pipeteado (véase el esquema más abajo), manteniendo constante una concentración final de DMSO de 0,5% (v/v). Las células se mezclaron a la mañana siguiente con las mezclas de sustancias y se incubaron durante otras 48 horas más en las condiciones de cultivo. Al terminar el cultivo, se llevó a cabo una tinción de las células con cristal violeta. Tras extraer el cristal violeta de las células fijadas, se midió la absorción a 550 nm por fotometría espectral. Se puede tomar como medida cuantitativa para las células adherentes existentes.

Esquema

Compuestos de la fórmula I

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		81 y	27 y	9 y	3 y	y	0					
B	81 x								vacio	vacio	vacio	
C	27 x								0,5% DMS O	0,5% DMS O	0,5% DMS O	
D	9 x											
E	3 x											
F	x											
G	0											
H												

Compuestos de la fórmula V

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo C: Frascos-ampolla para inyectables

5 Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g de hidrógeno-fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a frascos-ampolla para inyectables, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada frasco-ampolla para inyectables contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo D: Supositorios

10 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo E: Solución

15 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo F: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo G: Comprimidos

20 Se comprime una mezcla de 1 kg de un principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera convencional para formar comprimidos, de modo tal que cada comprimido contenga 10 mg de principio activo.

Ejemplo H: Grageas

Análogamente al ejemplo G se presan los comprimidos que luego se recubren de manera convencional con una cobertura de sacarosa, almidón de papa, talco, goma tragacanto y colorante.

25 **Ejemplo I: Cápsulas**

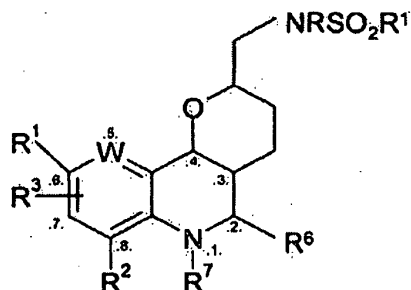
Se colocan 2 kg de principio activo de la fórmula I de manera convencional en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

Ejemplo J: Ampollas

5 Una solución de 1 kg de un principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra en forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella bajo esterilidad. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde

- 5 W es CH o N,
- 10 R^1, R^2, R^3 son, de modo independiente entre sí, H, A, arilo, heteroarilo, Hal, $-(CY_2)_n-SA$, $-(CY_2)_n-SCF_3$, $-(CY_2)_n-SCN$, $-(CY_2)_n-CF_3$, $-(CY_2)_n-OCF_3$, R, $NR-NR^2$, $X(CY_2)_nXR$, $X(CY_2)_nY$, $(CY_2)_n$ cicloalquilo, $(CY_2)_nCH=CH_2$, cicloalquilo, $-SCH_3$, $-SCN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OA$, $(CY_2)_n-OH$, $-(CY_2)_n-CO_2R$, $-(CY_2)_n-CN$, $-(CY_2)_n-Hal$, $-(CY_2)_n-Y$, $-(CY_2)_n-NR^2$, $(CY_2)_n-OA$, $(CY_2)_n-OCOA$, $-SCF_3$, $(CY_2)_n-CONR^2$, $-(CY_2)_n-NHCOA$, $-(CY_2)_n-NHSO_2A$, SF_6 , $Si(CH_3)_3$, $CO-(CY_2)_n-CH_3$, $-(CY_2)_n-N$ -pírolidona, $(CH_2)_nNRCOOR$, $NRCOOR$, NCO , $(CH_2)_nCOOR$, $NCOOR$, $(CH_2)_nOH$, $NR(CH_2)_nNR^2$, $C(OH)R^2$, $NR(CH_2)_nOR$, $NCOR$, $(CH_2)_narilo$, $(CH_2)_nheteroarilo$, $(CH_2)_nR^1$, $(CH_2)_nX(CH_2)_narilo$, $(CH_2)_nX(CH_2)_nheteroarilo$, $(CH_2)_nCONR^2$, $XCONR(CH_2)_nNR^2$, $N[(CH_2)_nXCOOR]CO(CH_2)_narilo$, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_narilo$, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nXarilo$, $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_narilo$, $N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_narilo$, $N[(CH_2)_nNR^2]CO(CH_2)_narilo$, $N[(CH_2)_nNR^2]CO(CH_2)_nRarilo$, $N[(CH_2)_nNR^2]SO_2(CH_2)_narilo$, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nheteroarilo$, $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nXheteroarilo$, $COarilo$, SO_2arilo , $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_nheteroarilo$, $N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_nheteroarilo$, $N[(CH_2)_nNR^2]CO(CH_2)_nheteroarilo$, $N[(CH_2)_nNR^2]CO(CH_2)_nRheteroarilo$, R^1 y R^3 también son juntos $-N-C(CF_3)=N-$, $-N-CR=N-$, $-N=N=N-$ y en donde los grupos no adyacentes CY_2 también pueden estar reemplazados por X,
- 15 Y es H, A, Hal, OR, $E-R^1$,
- 20 E es $-NR^1SO_2-$, $-SO_2NR^1$, $-CONR^1$, $-NR^1CO-$, $-COO-$, $OOC-$, CO , $-SO_2-$, $-X-$, NR^1CONR^1 , $-OCONR^1$, $-NR^1COO-$, $-CSNR^1$, NR^1CS- , $-NR^1CSNR^1-$, $-SCONR^1-$, $-NR^1COS-$, $-OCSNR^1$, NR^1CSO- , $SCSNR^1$, $-NR^1CSS$ o un enlace simple,
- 25 A es cicloalquilo o alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C, en donde uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por Hal,
- 30 Arilo es fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OH, OA, NH_2 , NO_2 , CN, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, $NHSO_2A$, CHO, COA, SO_2NH_2 , SO_2A , $-CH_2-COOH$ o $-OCH_2-COOH$,
- 35 Heteroarilo es heterociclo aromático mono- o bicíclico no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, NO_2 , NHA, NA_2 , OA, COOA o CN con uno o varios átomos de N, O y/o S,
- 40 Hal es F, Cl, Br o I,
- R es H o A, en caso de radicales geminales R también son juntos $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_4-$ o $-(CH_2)_n-X-(CH_2)_n$,
- X es O, S o NR^1 ,
- 45 R^6 es fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, pirimidilo, furilo o tienilo no sustituido o mono- o polisustituido con Hal, CN, NO_2 , OH, CF_3 , $OCH(CF_3)_2$, $OCOCH_3$ o A,
- R^7 es $(C=O)-R$, $(C=O)-NR^2$, $(C=O)-OR$, H o A,
- 50 y
- n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

así como sus solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, así como sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

5 R^1 es A, CF_3 , OCF_3 , SA, SCN, CH_2CN , $-COA$, Hal, SCF_3 , t- butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, isopropilo, etilo o metilo.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde

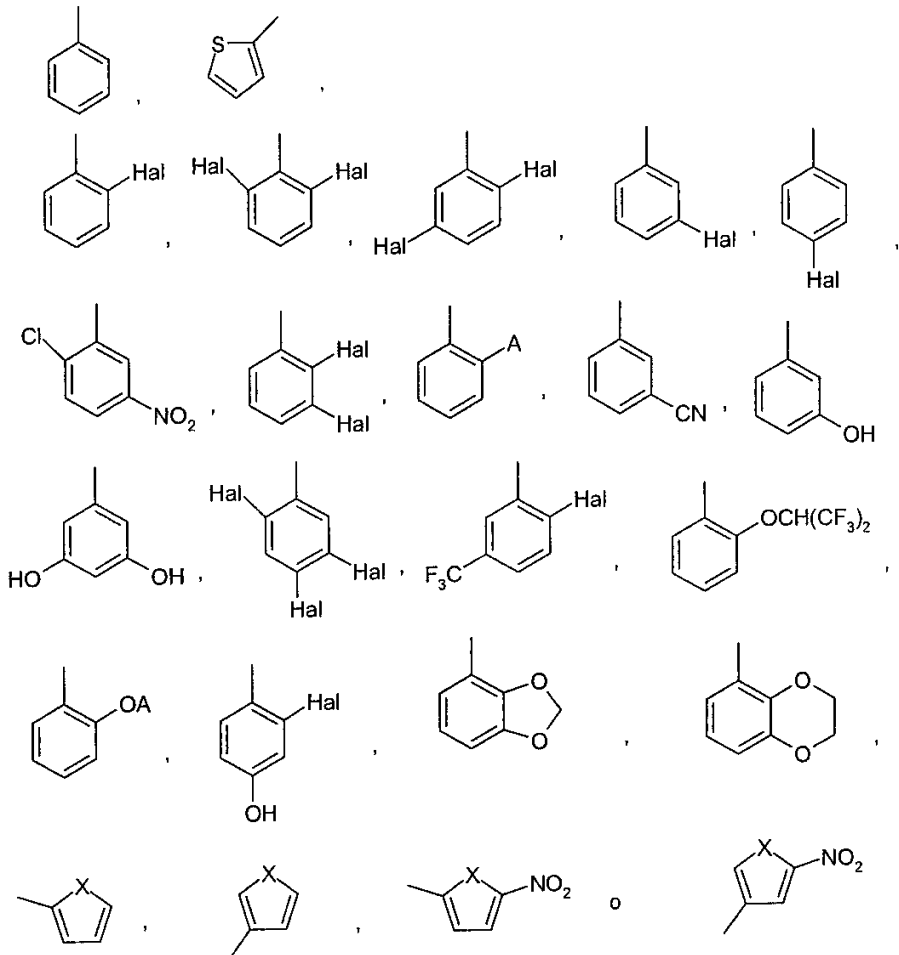
R^2 es H.

4. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-3, en donde

10 R^3 es H.

5. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-4, en donde

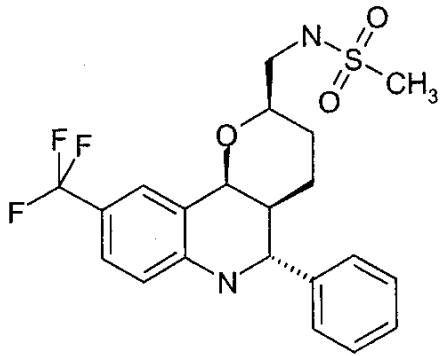
R^6 es uno de los siguientes grupos:



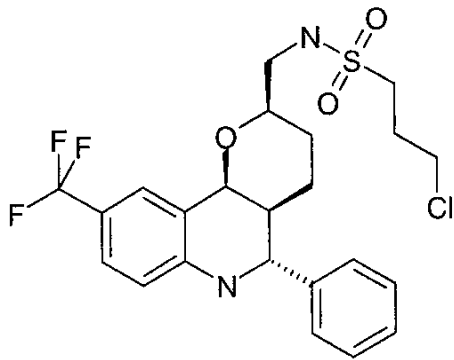
6. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-5, en donde

15 R^7 es H.

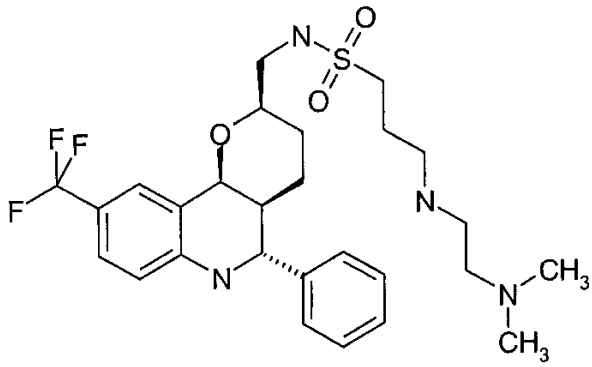
7. Compuestos de acuerdo con uno o varias de las reivindicaciones 1-6 con las subfórmulas I1 a I16:



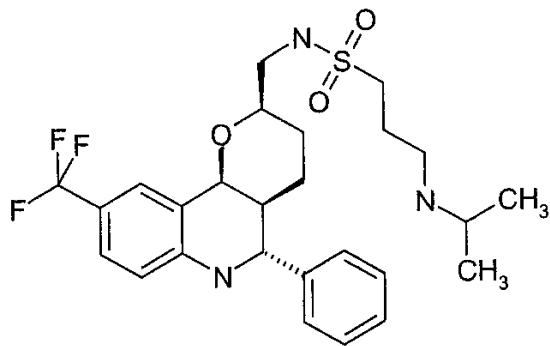
11



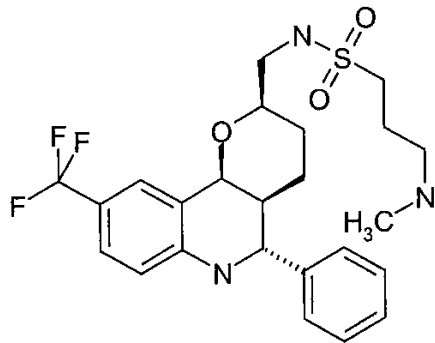
12



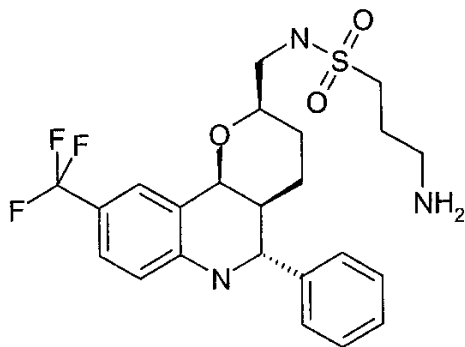
13



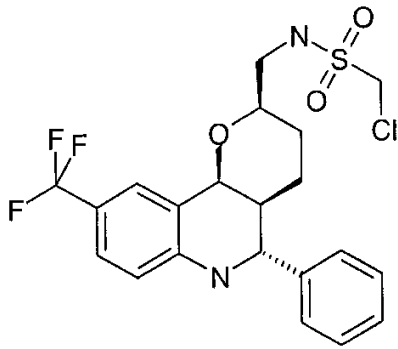
14



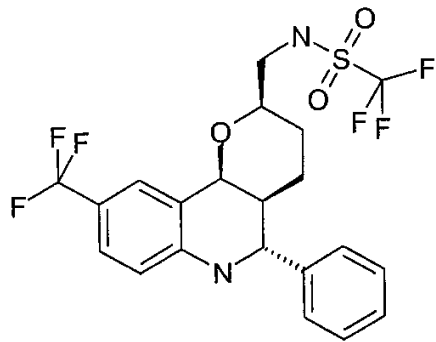
15



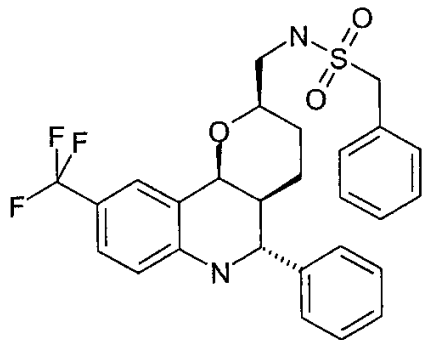
16



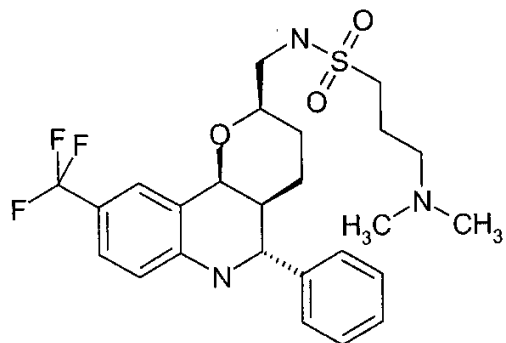
17



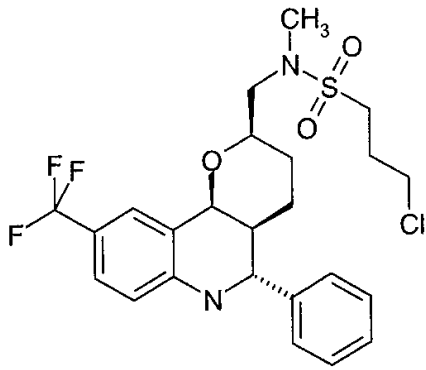
18



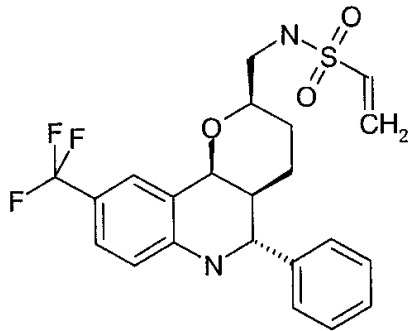
19



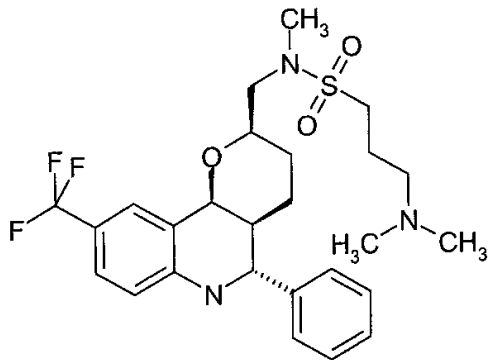
110



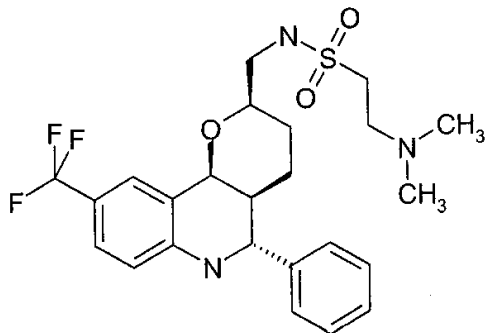
I11



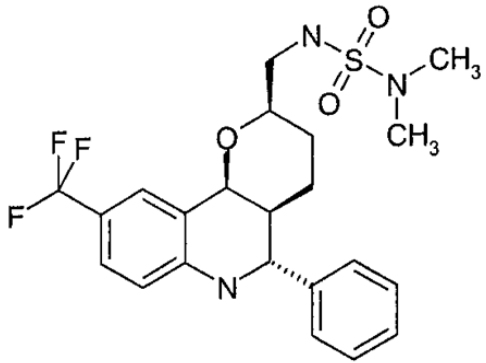
I12



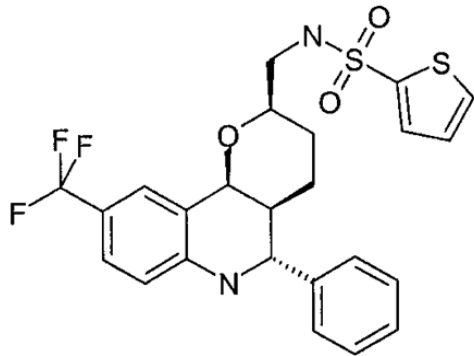
I13



I14



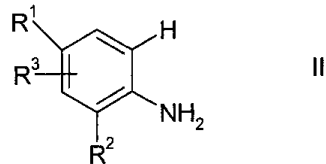
I15



I16

8. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



II

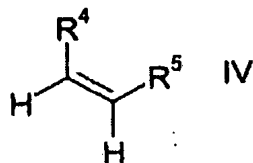
5 en donde R¹, R² y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula III



III

10 en donde R⁶ presenta los significados indicados en la reivindicación 1,

15 y con un compuesto de la fórmula IV, su isómero de enlace doble (isómero E) o sus mezclas



IV

20 en donde R⁴ y R⁵ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y eventualmente se convierte un radical R⁷ que significa H en un radical R⁷, que tiene un significado distinto de H,

y/o eventualmente

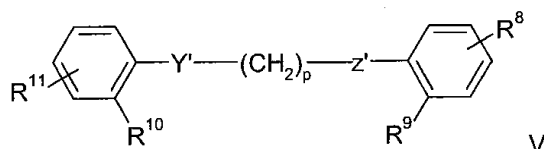
se convierte una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

5 9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque la reacción tiene lugar en presencia de un ácido protónico o un ácido de Lewis.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, caracterizado porque la reacción tiene lugar en presencia de ácido trifluoroacético, hexafluoroisopropanol, cloruro de bismuto (III), triflato de iterbio (III), triflato de escandio (III) o nitrato de ceramonio (IV).

10 11. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 a 7 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.

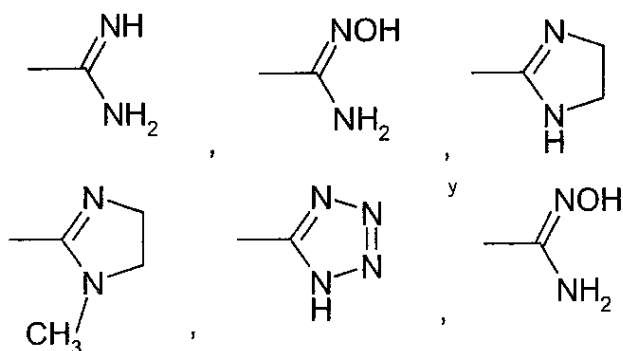
12. Mezcla que contiene uno o varios compuestos de la fórmula I, así como una cantidad de uno o varios compuestos de la fórmula V,



15 en donde

Y' y Z' son en cada caso, de modo independiente entre sí, O o N, R⁹ y R¹⁰ son en cada caso, de modo independiente entre sí, H, OH, halógeno, O-alquilo C₁₋₁₀, OCF₃, NO₂ o NH₂, n es un número entero entre 2 y 6, en cada caso inclusive, y R⁸ y R¹¹ están en cada caso, de modo independiente entre sí, en la posición meta o para y están seleccionados del grupo:

20



25 13. Mezcla de acuerdo con la reivindicación 12, en la que como compuesto de la fórmula V se usa pentamidina o sus sales.

14. Uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a 7, así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones o la mezcla de acuerdo con la reivindicación 12, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que pueden ser afectadas por la inhibición, regulación y/o modulación de la proteína motora mitótica Eg5.

30 15. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 7 o de la mezcla de acuerdo con la reivindicación 12, para preparar un medicamento para el tratamiento y la prevención de enfermedades cancerosas.

35 16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde las enfermedades cancerosas están acompañadas de un tumor proveniente del grupo de tumores del epitelio escamoso, las vejigas, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o el pulmón.

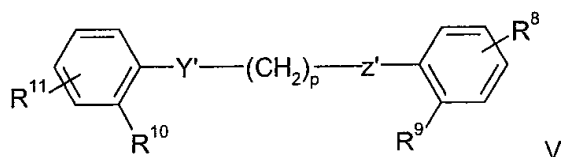
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el tumor proviene del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y

carcinoma de mama y carcinoma de colon.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad cancerosa por tratar es un tumor del sistema sanguíneo e inmune.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el tumor proviene del grupo de leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

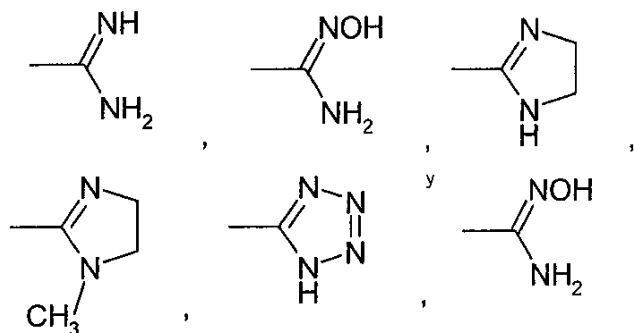
20. Uso de compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 a 7 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tumores en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o varios compuestos de la fórmula V,



10 en donde

Y' y Z' son en cada caso, de modo independiente entre sí, O o N, R⁹ y R¹⁰ son en cada caso, de modo independiente entre sí, H, OH, halógeno, O-alquilo C₁₋₁₀, OCF₃, NO₂ o NH₂, n es un número entero entre 2 y 6, en cada caso inclusive, y R⁸ y R¹¹ están en cada caso, de modo independiente entre sí, en la posición meta o para y están seleccionados del grupo:

15



20

en donde

los compuestos de la fórmula I y los compuestos de la fórmula V se administran simultáneamente o separados 14 días entre sí en cantidades suficientes para inhibir el crecimiento de un tumor o de otras células hiperproliferativas.

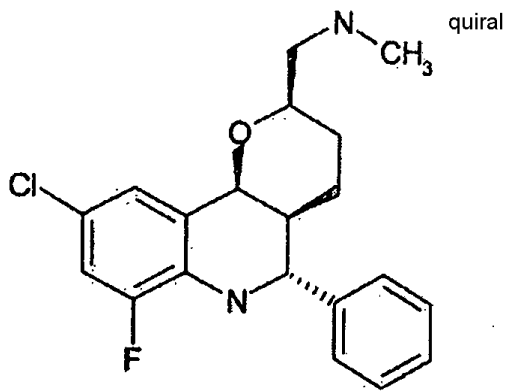
21. Uso de acuerdo con la reivindicación 20, en la que como de la fórmula V se usa pentamidina o sus sales.

25

22. Uso de compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 a 7 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento de tumores, en donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo de 1) modulador de receptores de estrógenos, 2) modulador de receptores de andrógenos, 3) modulador de receptores de retinoides, 4) citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de la prenil proteína transferasa, 7) inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidor de la proteasa de VIH, 9) inhibidor de la transcriptasa inversa, así como 10) otros inhibidores de la angiogénesis.

30

23. Uso de la fórmula I119



I119

así como sus solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, así como sus mezclas en todas las proporciones.